



UiT Norges arktiske universitet

Det helsevitenskapelige fakultet

Menarke blant nordnorske jenter

En studie fra Fit Futures 1

Astrid Brendlien og Henrik Lykke Joakimsen

Masteroppgave i medisin, MED-3950, juni 2022

Innholdsfortegnelse

1	Abstrakt.....	1
2	Forkortelser:	2
3	Introduksjon	3
4	Bakgrunn.....	3
4.1	Definisjoner.....	3
4.2	Fysiologi	4
4.2.1	Menstruasjon.....	4
4.2.2	Menarke	5
4.3	Utløsende og påvirkende faktorer	5
4.4	Endring i menarkealder	6
4.5	Overvekt før menarke.....	7
5	Materiale og metode	8
5.1	Studiepopulasjon	8
5.2	Statistiske analyser	10
6	Resultater.....	11
6.1.1	Tabell 1: Gjennomsnitts- og medianalder ved menarke vist for hver KMI-kategori 13	
6.1.2	Tabell 2: Demografiske karakteristika i BGS1, BGS2 og FF1.....	14
6.1.3	Figur 1: Normalfordeling av menarkealder	15
6.1.4	Figur 2: Fiolinplott av menarkealder i ulike KMI-kategorier.....	16
6.1.5	Figur 3: Skalert fiolinplott av menarkealder i ulike KMI-kategorier.....	16
6.1.6	Sensitivitetsanalyser	17
6.1.7	Figur 4: Schoenfeldts residualplot for Cox-modellen	18
7	Diskusjon.....	19
8	Konklusjon	22
9	Referanser.....	24

Forord

Det har vært en lærerik og tidvis frustrerende reise å skrive denne masteroppgaven. Tunga skal alltid holdes rett i munnen, og hverdagen og livet byr på mer enn nok av distraksjoner. Heldigvis har vennskapet vårt bestått prøven, og vi har blitt loset trygt igjennom de akademiske farvann av våre eminente veiledere Guri Grimnes og Elin Kristin Evensen. Takk for god hjelp og hyggelige veiledersamtaler. Vi vil også takke Ragnar Martin Joakimsen for viktige innspill rett før målstreken.

Astrid og Henrik

1 Abstrakt

Formål: Det har blitt dokumentert at menarke kommer stadig tidligere, noe som er assosiert med en rekke uheldige utfall. Formålet med studien er å kartlegge alder ved menarke hos nordnorske jenter, deriblant samer og kvener, og studere eventuelle assosiasjoner mellom kroppsmasseindeks-kategori (KMI-kategori) i førskolealder og menarkealder.

Metode: Fit Futures 1 (FF1), en befolkningsbasert helseundersøkelse gjennomført med spørreskjema og fysiske helseundersøkelser, ble brukt som grunnlag. Deskriptiv statistikk av populasjonen ble utført, og tid til menarke ble estimert med Kaplan-Meier overlevelsesanalyse. Gjennomsnittlig alder ved menarke ble sammenlignet mellom ulike grupper, stratifisert etter KMI-kategori (undervekt/ normalvekt/ overvekt/ fedme) ved førskolealder (rundt 6 år), sosioøkonomisk status (SES) og etnisitet. Cox-regresjon ble utført med alder ved menarke som utfall på de 370 jentene som hadde tilgjengelig KMI-kategori fra førskolealder, målt på helsestasjon. KMI-kategori i førskolealder, SES og etnisitet som eksposisjonsvariabler. Modellen ble bygget opp ved stegvis baklengs seleksjon.

Resultater: Av de 508 spurte, hadde 495 jenter svart når de fikk menarke. Gjennomsnittlig alder ved menarke var 13,00 år (12,95-13,05) år. Menarkealder varierte ikke signifikant mellom forskjellig SES eller etnisitet. Gjennomsnittlig alder ved menarke i KMI-kategoriene var 13,5 (13,4-13,6) år, 13,1 (13,0-13,2) år, 12,7 (12,6-12,8) år og 12,3 (12,0-12,6) år, for henholdsvis de som hadde undervekt, normalvekt, overvekt og fedme i førskolealder. Cox-modellen estimerte at ved enhver alder har jenter med overvekt i førskolealder hazard-ratio (HR) lik 1,6 (1,2-2,0, 95% KI), og jenter med fedme i førskolealder HR lik 1,7 (1,1-2,9 95% KI) for å få menarke sammenlignet med jenter som hadde under- eller normalvekt i førskolealder. Modifisert R^2 for modellen anslo at modellen forklarte 2,2% av variasjonen i menarkealder.

Konklusjon: Vi fant en lavere alder ved menarke enn tilsvarende funn i Bergen og Nord-Trøndelag. Tross signifikant sammenheng mellom *alder ved menarke* og KMI-kategori i førskolealder, forklarte KMI-kategoriene lite av variasjonen i menarkealder. Med hensyn til menarkealder, virker det dermed lite hensiktsmessig med tiltak rettet mot overvekt i barndom.

2 Forkortelser:

BGS1 = Bergen Growth Study 1

BGS2 = Bergen Growth Study 2

DHEA = dehydroepiandrosteron

DHEA-S = dehydroepiandrosteronsulfat

FF = Fit Futures

FF1 = Fit Futures 1

FSH = follikelstimulerende hormon

GnRH = gonadotropinfrigjørende hormon

HHO-aksen = Hypotalamus-Hypofyse-Ovarie-aksen

HR = hazard-ratio

IOTF = International Obesity Taskforce

KI = konfidensintervall

KM = Kaplan-Meier

KMI = kroppsmasseindeks

LH = luteiniserende hormon

NSD = Norsk senter for forskningsdata

REK nord = Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk

SES = sosioøkonomisk status

SHBG = sexhormonbindende globulin

3 Introduksjon

De siste århundrene har alder ved menarke, altså første menstruasjon, blitt lavere både i Norge og resten av vesten (1). Nylig har en studie utført i Bergen publisert at alder ved menarke var lavere hos ungdom spurt i 2016 enn ungdom spurt i 2003-2006 (2, 3). Samtidig ser man også en utvikling med økt overvekt hos barn og voksne på verdensbasis (4). I Norge har omtrent hver femte kvinne en kroppsmasseindeks (KMI) tilsvarende fedme, med indikasjoner på en økende trend. Hvert sjette barn regnes i klassen overvekt eller fedme, en trend som ser ut til å ha stabilisert seg (5). Det er også dokumentert en signifikant nord-sørgradient av overvekt og fedme blant barn i Norge, med klart høyere andel i Helse Nord (6). Overvekt og fedme i barndommen har vært foreslått som mulige risikofaktorer for tidlig menarke, men de nøyaktige mekanismene er uklare (7). Fra et evolusjonsperspektiv kan det være hensiktsmessig at jenter får tidlig menarke med følgende mulighet til å få barn tidligere, da det kan sikre reproduksjon og overlevelse av arten. På individ- og samfunnsnivå er tidligere menarke ikke bare en fordel. Tidlig menarke har blitt dokumentert å være assosiert med en rekke fysiske og psykososiale problemer, som økt risiko for brystkreft, depresjon, diabetes mellitus type 2, kardiovaskulær sykdom og mortalitet (8-10).

En mulig trend av tidligere menarke og sammenheng med KMI-kategori i barndommen bør kartlegges også i Nord-Norge, slik at en kan vurdere om en slik trend kan og bør forebygges. Siden etnisitet har vært rapportert å innvirke på menarkealder (2, 11), var det et mål å også kartlegge menarkealder blant samer og kvener, da det aldri har blitt gjort før.

Formålet med studien var å kartlegge alder ved menarke hos nordnorske jenter, deriblant samer og kvener, og studere eventuelle assosiasjoner mellom menarkealder og vektkategori i førskolealder.

4 Bakgrunn

4.1 Definisjoner

Puberteten er overgangstiden fra barnealder til kjønnsmoden alder, hvor en ser en kraftig økt lengdevekst, modning av forplantningsorganer og utvikling av sekundære kjønnskarakteristika (12). Hos gutter er første fysiske tegn på pubertetsstart voksende testikler, som gjerne skjer i 10-13 årsalderen. Hos jenter er første fysiske tegn på pubertet vekst av brystene (telarke). Dette skjer i 10-11 årsalderen (13).

Menarke er definert som første menstruasjonsblødning, og ses vanligvis i 11-14 årsalderen (14). I Bergen Growth Study 2 (BGS2) rapporterte de at gjennomsnittlig menarkealder for jenter i 2016 var 13,1 år (2).

4.2 Fysiologi

4.2.1 Menstruasjon

Hypotalamus-hypofyse-ovarie-aksen (HHO-aksen) er utgangspunktet for de sykliske variasjonene gjennom en menstruasjonssyklus, og er sentral for menarke. Hypotalamus skiller ut gonadotropinfrigjørende hormon (GnRH) som, via portåresystemet gjennom hypofysestilken, når de gonadotrope cellene i hypofysens forlapp og stimulerer til sekresjon av luteiniserende hormon (LH) og follikelstimulerende hormon (FSH). Ved normal menstruasjonssyklus skilles GnRH ut pulsatilt, som er nødvendig for videre sekresjon av LH/FSH. LH og FSH stimulerer så til progesteron- og østrogenproduksjon i ovariene via thecaceller og granuloceller. Progesteron og østrogen utøver en negativ feedback på LH- og FSH-sekresjonen, i tillegg til en noe svakere negativ feedback på hypotalamus' GnRH-sekresjon som virker å ha betydning for pulsasjonsmønsteret. Inhibin styres også via feedbackmekanisme, og skilles ut fra granulocellene i corpus luteum etter ovulasjon. Dette inhiberer FSH-sekresjon, og delvis LH-sekresjon (15).

Et par dager før ovulasjon skjer det en kraftig økning i LH-sekresjonen, som gir en rask modning av follikelen og stimulerer til ovulasjon. Akkurat hva som forårsaker LH-toppen er usikkert, men en mulig forklaring er at østrogen utøver positiv feedback på LH-sekresjonen på det punktet i syklusen. En annen mulig forklaring er at granulocellene i folliklene skiller ut noe økt mengde progesteron før den preovulatoriske LH-toppen (15).

Uterus påvirkes av progesteron og østrogen slik at ovariasyklusen og menstruasjonsfasen er korrelert. Dette er regulert igjennom HHO-aksen. Østradiol fremmer modning av follikler. En follikkel blir fullt modnet ved hver syklus. Østradiol stimulerer også til uterin endometrieproliferasjon og LH-toppen. LH-toppen fører til ruptur av den dominante follikelen, som resulterer i ovulasjon (15). Dersom oocytten ikke befruktes reduserer corpus luteum sin hormonproduksjon omtrent en uke etter ovulasjon. Den lave hormonproduksjonen fører til kontraksjon i spiralarterier, samtidig som endometrieceller frigjør proteolytiske enzymer som fører til at det ytterste laget av endometriet dør og nedbrytes. Menstruasjonen kommer så ved at spiralarteriene blir hullete, som gir en blødning som skyller det døde

overflatelaget av endometriet ut. Gjennomsnittlig syklus er på 28 dager, hvor menstruasjonen normalt varer i 3-7 dager med rundt 35-40 ml blodtap. De tidlige menstruasjonene er gjerne uregelmessige og anovulatoriske (13). Blødningene skjer da fordi østradiolproduksjonen ikke møtes av progesteronproduksjonen, som fører til at endometrieproliferasjonen fortsetter til blodtilførselen ikke lengre er tilstrekkelig. Det blir en fokal nekrose og avstøtning (16).

4.2.2 Menarke

Hypotalamus, hypofyseforlappen og gonadene begynner å produsere hormoner allerede i siste del av fosterlivet, men produksjonen av kjønnshormoner holdes lav gjennom barneårene (13). GnRH skilles ut kontinuerlig i barneårene, og sørger for å hemme produksjonen av både LH og FSH. Ovariene og kjønnshormonproduksjonen forblir inaktiv uten stimuli fra LH og FSH (17). Hypotalamus skiller ikke ut tilstrekkelige mengder i barneår til å aktivere HHO-aksen, tross at den har egenskapene til det. En teori på hvorfor hypotalamus ikke skiller ut mer GnRH i barneårene går ut på at det limbiske system enda ikke er modnet (15).

Menarke forekommer gjerne i puberteten, når den kontinuerlige GnRH-sekresjonen har endret seg til et mer pulsatilt mønster. Den pulstatile GnRH-sekresjonen gir økt produksjon og sekresjon av LH og FSH, som videre stimulerer økt produksjon av østrogen og androgen i ovariene. Endringen fra kontinuerlig til mer pulsatil GnRH-sekresjon skjer gradvis fra rundt 8 års alder (15).

4.3 Utløsende og påvirkende faktorer

En rekke andre faktorer enn intracerebrale signaler må være til stede før menarke kan forekomme. Dette inkluderer normal kvinnelig reproduktiv anatomi, tilstrekkelig ernæringsstatus og fravær av kroniske sykdommer som påvirker HHO-aksen (17). HHO-aksen kan også påvirkes av andre endogene og eksogene faktorer (3).

Lav fettprosent kan hindre normal menarke (15). Leptin fra fettceller ser ut til å fungere som et signal om at kroppen har tilstrekkelig med ressurser til å begynne pubertetsutviklingen. Det er beregnet at minstekrav for kroppsfett er beregnet å måtte være 17% for å få menarke, og videre 22% for å ha normal menstruasjon (3, 17). Leptin er sett økt ved overvekt, og kan slik tenkes å bidra til tidligere menarke. Økt fettprosent kan også gi økt perifer omdanning av androgen til østrogen grunnet økt mengde av enzymet aromatase (10).

Tidlig kjønnsmodning kan trigges av overvekt, ofte i sammenheng med hyperinsulinemi. Økt blodinsulin stimulerer frigjøring av GnRH fra hypotalamus og reduserer mengden sexhormonbindende globulin (SHBG). Dermed er mer kjønns hormoner tilgjengelig og en kan få tidlig pubertetsutvikling. Hyperinsulinemi og lave nivåer av SHBG bidrar også til insulinresistens, som på sikt kan gi diabetes type 2 (7).

Andre faktorer som bidrar til menarke er økt produksjon av dehydroepiandrosteron (DHEA) og dehydroepiandrosteronsulfat (DHEA-S) under binyrenes modningsprosess (adrenarke), som finner sted et par år før menarke. DHEA og DHEA-S er svake androgener som gir stimulering til begynnende kjønns- og kroppsbeholdning, i tillegg til at de trolig bidrar til GnRH-nevromodning (13).

4.4 Endring i menarkealder

Gjennomsnittsalderen ved menarke sank fra 15,6 år til 14,6 år for kvinner født i Norge mellom 1860 og 1880. Menarke så ut til å komme tidligere igjen i løpet av etterkrigstiden, til det kom relativt stabilt rundt 13,3 års alder for kvinner født etter 1940. Studien ble publisert i 1979, og omfattet kun arbeiderklassekvinner i Oslo (18). Bergen Growth Study 1 (BGS1) fant samme menarkealder på 13,3 år med data samlet inn i 2003-2006 (2). Flere land med store fellestrekk med Norge har også dokumentert en tilsvarende stabil periode, deriblant Danmark og Nederland (2). Mot slutten av 90-tallet begynte det globale forskningsmiljøet å se endringer i menarkealder, deriblant i en stor studie fra USA publisert i 1997 som viste en gjennomsnittlig menarkealder på 12,9 år for hvite jenter og 12,2 år for afro-amerikanske jenter (19).

Utover 2000-tallet så flere studier på alder ved start av puberteten, ofte i form av telarke og menarke. Studier fra Danmark og USA viste at telarke skjedde tidligere enn før, samtidig som de ikke fant store endringer for alder ved menarke. Resultatene deres antydte dermed at den pubertale fasen hos jenter strakk seg over et lengre tidsrom enn tidligere (20, 21). I en studie fra USA publisert i 2018 rapporterte Biro et al. en medianalder ved menarke lik 12,3 år (20). Studien oppga ikke gjennomsnittsalder. I Norge er det ikke sett en betydelig endring i menarkealder før Bruserud et al. i BGS2 publiserte en signifikant lavere menarkealder hos norsk ungdom enn den sett i BGS 1. BGS2 brukte data fra 2016. Forskjellen fra 13,3 til 13,1 år var bare på 2,4 måneder, men siden en fant en signifikant endring på kun et tiår var funnet

ganske overraskende (2, 3). Young-HUNT 2 studien fra Nord-Trøndelag med tall innhentet hos 16-20 åringer mellom 2000-2001 fant en gjennomsnittsalder lik 13,2 år (22).

Biro et al. fant at menarkealderen varierte med kroppsmasseindeks (KMI), rase og etnisitet, og geografisk lokalisasjon innad i USA. De fant en sterkere sammenheng mellom tidlig menarke og KMI, enn med rase og etnisitet (20). I den danske studien til Aksglaede et al. gjaldt funnet av tidligere telarke også når dataen ble justert for KMI (21). De fant derimot ingen forskjell i gonadotrope hormoner hos de med tidlig telarke, som kunne vært et forventet tegn på tidligere pubertal aktivering av hypofyse-gonade aksene. Bruserud et. al fant at alle pubertale markører forekom tidligere hos de med ikke-norsk bakgrunn, enn de med to norske foreldre (2).

Da en ser ulik alder ved menarke hos ulike etnisiteter, vil også en populasjons økte migrasjon påvirke median- og gjennomsnittsalder ved menarke. Påvirkningen virker på to måter: at en befolkning får tilflyttere med etnisiteter som naturlig får tidligere menarke vil påvirke gjennomsnittet, i tillegg til at flyttingen i seg selv påvirker hvert individs alder ved menarke. Tilflyttere til Norge får ofte senere alder ved menarke enn om de hadde blitt der de kom fra. Dette har Bruserud et al. tatt høyde for i tolkningen av dataen fra BGS 2 (2).

Sosioøkonomisk status kan påvirke menarkealder, men retningen ser ut til å avhenge av geografi. I både Eritrea og Polen har høy SES vært rapportert å være assosiert med lavere menarkealder (23, 24). Amerikanske studier har i nyere tid vist motsatt retning, der lav SES er assosiert med lavere menarkealder. Krieger et al. viste at retningen på assosiasjonen mellom SES og menarkealder i USA var lik Eritrea og Polen på 1960-tallet, altså en assosiasjon mellom høy SES og lav menarkealder. Retningen på assosiasjonen i USA har snudd i nyere tid (25). At SES kan virke flere retninger, kan ha å gjøre med at sammenhengen mellom SES og overvekt ofte er kulturelt betinget.

4.5 Overvekt før menarke

Mange studier har sett på sammenhengen mellom tidlig menarke og overvekt som ungdom eller voksen (2, 3, 7, 26, 27). Vi ønsket å se på motsatt kausalitet ved å se på sammenhengen mellom overvekt som barn og når de deretter fikk menarke. Vi fant kun to artikler i vårt primærsøk med dette fokuset (10, 28), hvorav én kun så på mørkhudete («black») jenter fra et lavressurs-område i Sør-Afrika (28). I et systematisk review fra 2017 nevner Juul et al. blant

annet seks studier som fant signifikant assosiasjon mellom høy KMI i barndom og tidlig menarke. Både den sør-afrikanske studien og ni av artiklene i studien til Juul et al. fant signifikant assosiasjon mellom hurtig vektøkning i barndom og tidlig menarke (10, 28).

På populasjonsnivå kan det tenkes at den økende graden av overvekt og hyperinsulinemi bidrar til den tilsynelatende synkende menarkealderen i Norge (29). Fit Futures 1 ble gjennomført skoleåret 2010-2011. Dataene viser dermed et bilde i tidsrommet mellom BGS1 (2003-2006) og BGS2 (2016). Dersom overvekt har mye å si for menarkealder, vil en forvente at vår data avviker fra en direkte linje mellom BGS1 og BGS2, da Nord-Norge er landsdelen med mest overvekt blant unge (5, 6, 30). Dette kommer blant annet fram i Folkehelseinstituttets barnevektsstudie av 3. klassinger i Norge fra 2014. De beskriver en signifikant høyere andel overvekt i Helse Nord enn i de andre helseregionene med 19,2% overvekt og fedme mot 16,2% samlet sett på landsbasis (6).

I denne studien skal vi beskrive menarkealder blant nordnorske jenter, deriblant etnisk norske, samiske og kvenske jenter, samt undersøke hvorvidt KMI-kategori i førskolealder påvirker alder ved menarke. Vår hypotese er at menarkealder blant nordnorske barn er lavere enn i Bergen og Nord-Trøndelag. Vi tror også at det er en assosiasjon mellom overvekt og fedme i barneår og tidlig menarke.

5 Materiale og metode

5.1 Studiepopulasjon

Datamaterialet for menarkealder, etnisitet og SES er hentet fra Fit Futures 1 (FF1), en befolkningsbasert helseundersøkelse gjennomført med spørreskjema og fysiske helseundersøkelser. Samtlige 8 videregående skoler i Tromsø og Balsfjord ble i 2010-2011 invitert til å delta. Av de inviterte, deltok 92,9% (n=1038). For utfyllende informasjon om studien vises det til Fit Futures egne nettsider (25). Datamaterialet for KMI i førskolealder er hentet fra journal fra helsestasjonsundersøkelse.

FF1 og denne studien er godkjent av Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk, Nord-Norge (REK nord) (Prosjektnummer: 213685) og Norsk senter for forskningsdata (NSD). Alle elever og foresatte til elever under 16 år ga skriftlig informert samtykke til FF1. NSD har ikke vurdert det som nødvendig med nytt samtykke for denne

studien. Aidentifisert data fra FF1 ble oppbevart på universitetsmaskin med to-faktorautentisering.

Data ble innhentet i 2010-2011 ved bruk av et elektronisk spørreskjema med nedtrekksmeny (se vedlegg [FF1 spørreskjema](#)) og fysiske undersøkelser hos sykepleier ved Klinisk forskningspost, Universitetssykehuset Nord-Norge. Data i forbindelse med menstruasjon, etnisitet og sosioøkonomisk status ble kartlagt ved spørreskjema. Menarkealder ble benyttet som avhengig variabel, mens vekt i førskolealder, sosioøkonomisk status (SES) og etnisitet ble benyttet som uavhengige variabler. Menarkealder ble kartlagt ved bruk av to variabler; antall år og antall måneder. Deltagere som kun svarte menarkealder i antall hele år, ble antatt å være 0 måneder utover hele år gammel ved menarke. Dette ble gjort ved å omdefinere alle som manglet data i variabelen for menarke i måneder utover hele år til 0.

Høyde, vekt og alder ved måletidspunktet i førskolealder er tidligere innhentet ved helsestasjoner som del av helsestasjon – og skolehelsetjenesten. Mer utfyllende detaljer om variablene er beskrevet i doktorgradsavhandlingen til Evensen (30). Grenseverdiene for KMI-kategori ble satt etter International Obesity Taskforce (IOTF)-kriteriene. IOTF er basert på data fra seks internasjonale tverrsnittsstudier fra USA, Storbritannia, Nederland, Singapore, Hong Kong og Brasil hvor en kobler sammen KMI-verdier ved 18 år til barnesentiler, og er justert for alder og kjønn (31). Dette ble gjort for å få en mer nøyaktig og sammenlignbar verdi for KMI i ulike aldre. Disse kriteriene tilsvarer voksne med $KMI \leq 18,5$ kg/m^2 som *undervekt*, $KMI < 18,5 - 25 > kg/m^2$ som *normalvekt*, $KMI \geq 25, < 30 kg/m^2$ som *overvekt* og $KMI \geq 30 kg/m^2$ som *fedme*. KMI-kategoriene ble inkludert i modellen som kategoriske variabler med to kategorier. Normalvekt ble brukt som utgangspunkt i modellen.

SES ble klassifisert som *høy* og *lav*, der *lav* ble definert som at ingen av foreldrene hadde høyere utdanning enn videregående skole. Lav SES ble inkludert i modellen som dummy-variabel.

Deltakerne kunne velge én eller flere av etnisitetene *norsk*, *samisk*, *kvensk* og *annet*. Variabelen for etnisitet ble dermed totalt over 100% i sum. Etnisitet ble også kategorisert som *norsk* og *ikke-norsk*, noe som ble gjort med tanke på at >96% av populasjonen vår hadde svart at de var av norsk etnisitet. Dette gjorde også problemet med at deltagere hadde svart på flere etnisiteter til et mindre problem. *Ikke-norsk* etnisitet ble inkludert i modellen som dummy-

variabel. Subgruppene av samisk og kvensk etnisitet ble også sammenlignet med norsk etnisitet i statistiske analyser.

5.2 Statistiske analyser

Tid til menarke ble estimert med Kaplan-Meier (KM) overlevelsesanalyse. Gjennomsnitt og median alder ved menarke er og regnet ut med KM-analyse. Deltagere som ikke hadde hatt menarke innen FF1, ble høyresensurert («right censored»). Dette gir et lite bias mot 0 i estimatet av tid til menarke, men er også anerkjent av flere som den beste løsningen når ikke alle deltagerne har oppnådd aktuell status i løpet av studien (32). Metoden gir samme resultat som vanlig gjennomsnitt og median dersom få deltagerne sensureres, men kan få store bias dersom en stor andel av deltagerne sensureres.

Det ble testet om menarkealder var statistisk signifikant forskjellig i ulike grupper av uavhengige variabler vha. Log-Rank (Mantel-Haenszel) test. Det er en ikke-parametrisk test, som ikke forutsetter noen antagelser om distribusjonen av overlevelsestid i overlevelsesanalyse, som her var *tid til menarke*. Dersom testen får en $p < 0.05$, indikerer det at det er signifikant forskjell på overlevelseskurven til de to gruppene som sammenlignes.

Der gruppene var normalfordelte, ble også gjennomsnitt sammenlignet ved å se om 95% konfidensintervall (KI) var overlappende. Ikke-overlappende KI tilsier at estimatene regnes som signifikant forskjellig.

Uavhengige variabler med tett korrelasjon kan stå for noe av den samme effekten på en utfallsvariabel, og estimatene kan derfor bli feil om de inkluderes i samme multivariabelmodell. Da alle eksposisjonsvariablene var dikotome, ble variablene anslått ved å regne ut en Phi koeffisient, der en Phi koeffisient < 0.10 ble ansett som lavt nok til å kunne inkludere begge variabler i samme modell. Antagelser forutsatt for Phi koeffisient ble testet.

En Cox proposjonal hazard-regresjon (“Cox proportional hazard regression”) for menarkealder gitt vektstatus i førskolealder ble forsøkt justert for SES og etnisitet. Først ble det tilpasset Cox-modeller til alle uavhengige variabler. Alle variabler som ga $p < 0.20$ ble tatt med i multivariabelmodellen. Den endelige modellen ble bygd opp ved baklengs, stegvis fjerning av variabler som ikke var signifikant på et 90% -nivå. Dette regnes som et konservativt signifikansnivå i seleksjonsprosessen (3). Resultatet av modellen rapporteres ved hazard-ratio (HR) med KI, samt sannsynlighetsratio og Wald test for hele modellen.

Sannsynlighetsratio gir et tall på om modellene forklarer variasjonen i utfallet signifikant bedre enn ved ren tilfeldighet. Wald test angir om eksposisjonsvariablene forklarer en signifikant andel av variasjonen i utfallsvariablene. En modifisert R^2 tilpasset cox-regresjon, også kjent som p^2_{PM} , ble regnet ut for å finne andelen av variasjon som modellen klarte å forklare. Metoden har blitt foreslått i flere versjoner, og gir kun et anslag (33). Det anses som nyttig for forståelse i denne oppgaven.

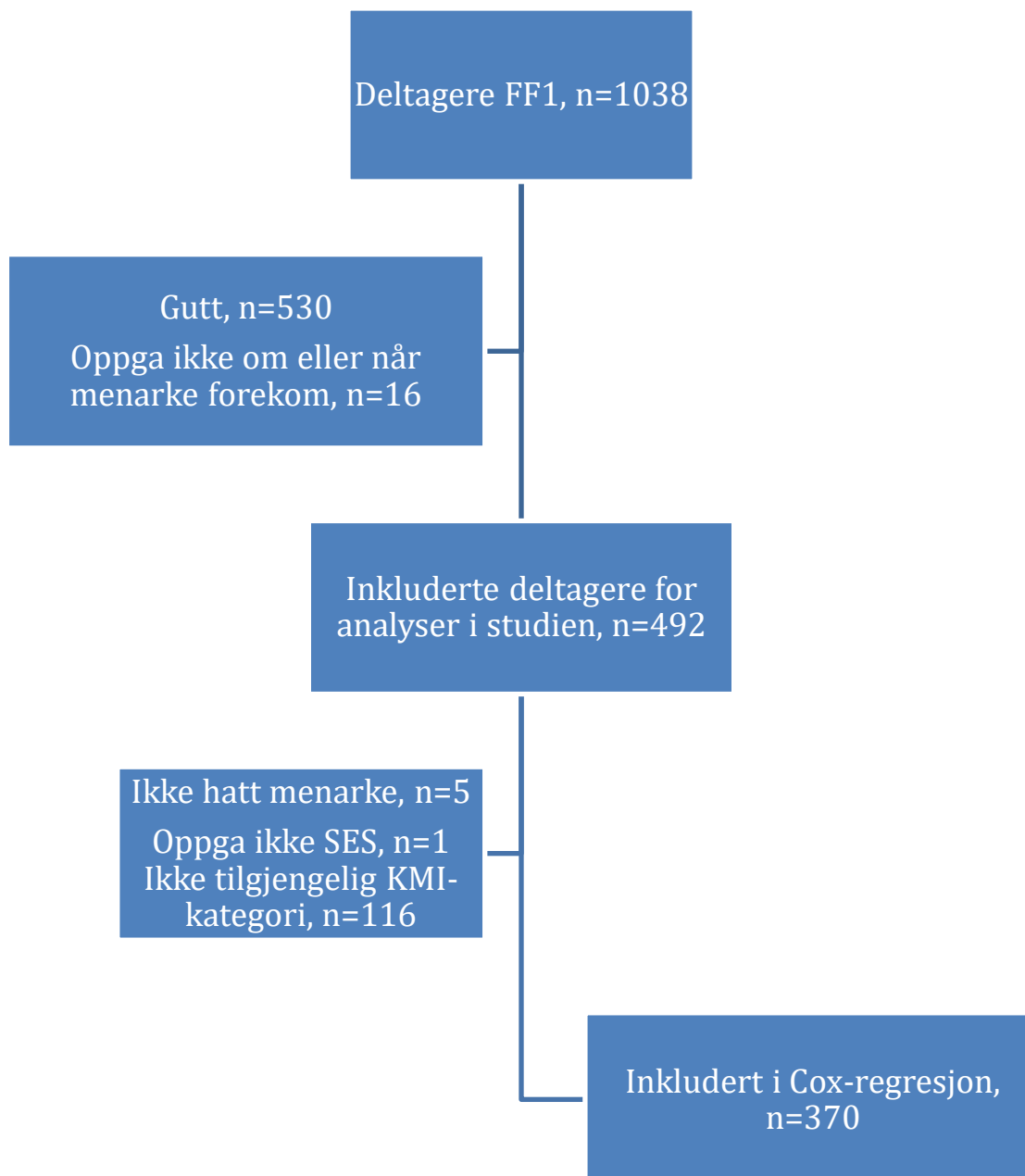
For Log-Rank-testen og den endelige regresjonsmodellen ble signifikans på et 95%-nivå, altså p-verdier <0.05 , ansett som statistisk signifikant. Overlappende 95% KI mellom gjennomsnitt for to ulike grupper ble ansett som ikke-signifikant forskjell. Statistiske analyser ble gjennomført i R versjon 4.1.2 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2021).

De som ikke hadde tilgjengelig vektstatus fra førskolealder ($n=99$) ble ikke inkludert i regresjonsanalyser, men disse deltagerne ble inkludert i beregningen av gjennomsnittlig menarkealder, og sammenlignet med tanke på menarkealder, SES og etnisitet, for å se om det avvek fra resterende deltagere.

Som tidligere nevnt var alle som manglet data om måneder utover hele år ved menarke omdefinert til 0, og i en sensitivitetsanalyse ble denne omdefinert til 6 måneder. Cox-regresjonen ble gjentatt med ny antagelse, og estimatene ble sammenlignet. Dersom de var relativt like, ble modellen vurdert å være robust.

6 Resultater

Av de 508 jentene som deltok i FF1, anga 495 (97,4%) å ha hatt menarke. En (1) jente (0,2%) svarte ikke på spørsmålet. Ni (9) jenter (1,8%) oppga ikke alder ved menarke. Dette er illustrert i flytskjemaet i figur 1.



Figur 1: Flytskjema over inkluderte deltagere i studien.

Gjennomsnittlig alder ved menarke var 13,00 år (12,95-13,05, 95% KI). Gjennomsnitt- og medianalder ved menarke ved ulike KMI-kategori, SES og etnisitet er listet opp i tabell 1. Gjennomsnitt- og medianalder ved førskoleundersøkelse var henholdsvis 6,1 og 6,1 år, med et spenn fra 4,0 til 8,2 år.

6.1.1 Tabell 1: Gjennomsnitts- og medianalder ved menarke vist for hver KMI-kategori

Gruppe (n)	Gjennomsnitt menarkealder i år (95% KI)	Median menarkealder i år (95% KI)
Alle (495)	13,00 år (12,95-13,05)	13,0 (13,0-13,1)
KMI-kategori i førskolealder		
<i>Undervekt (15)</i>	13,5 (13,4-13,6)	13,5 (13,1-14,0)
<i>Normalvekt (267)</i>	13,1 (13,0-13,2)	13,1 (13,0-13,3)
<i>Overvekt (82)</i>	12,7 (12,6-12,8)	13,0 (12,5-13,0)
<i>Fedme (17)</i>	12,3 (12,0-12,6)	13,0 (11,4-13,5)
Sosioøkonomisk status		
<i>Høy (247)</i>	13,0 (12,9-13,1)	13,0 (13,0-13,2)
<i>Lav (247)</i>	12,9 (12,8-13,0)	13,0 (13,0-13,1)
Etnisitet		
<i>Norsk (482)</i>	13,0 (12,95-13,05)	13,0 (13,0-13,1)
<i>Ikke-norsk (18)</i>	12,7 (12,5-12,9)	12,8 (12,0-13,4)
<i>Samisk (16)</i>	12,8 (12,5-13,1)	13,0 (12,0-14,0)
<i>Kvensk (10)</i>	12,9 (12,5-13,3)	12,4 (12,0-NA)

Tabell 1: Gjennomsnitts- og medianalder ved menarke vist for hver KMI-kategori. Undervekt tilsvare KMI <18,5 kg/m², normalvekt tilsvare KMI 18,5-24,9 kg/m², overvekt tilsvare KMI 25,0-29,9 kg/m² og fedme tilsvare KMI >30 kg/m². Sosioøkonomisk status er kategorisert som lav og høy, der høy er at minst en forelder har høyere utdanning enn videregående skole. Etnisitet er delt opp i norsk, ikke-norsk, samisk og kvensk. Deltagere kunne krysse av for mer enn en etnisitet. Alder ved menarke er regnet ut med Kaplan-Meier overlevelsesanalyse. KMI: Kroppsmasseindex, KI: konfidensintervall.

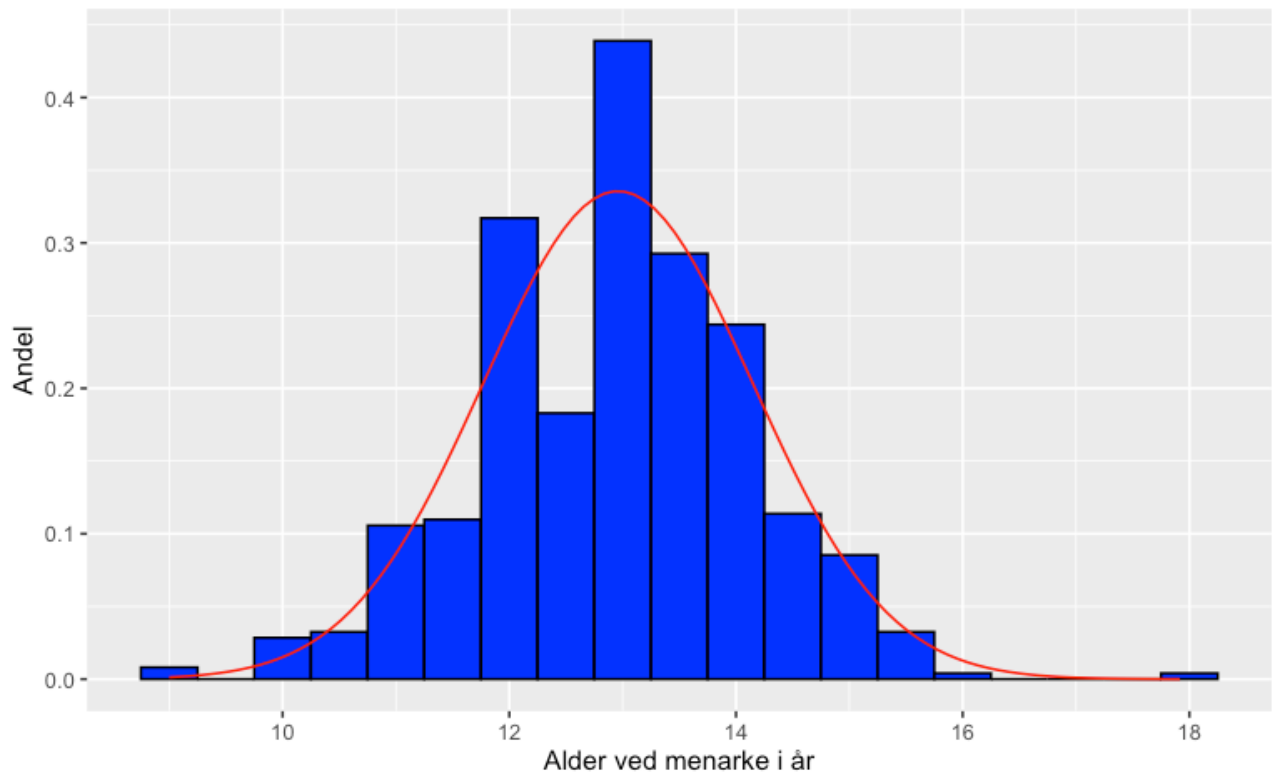
Oversikt over studieår og deltakerrate, samt fordelingen av SES og etnisitet i FF1, BGS1 og BGS2 er listet opp i tabell 2.

6.1.2 Tabell 2: Demografiske karakteristika i BGS1, BGS2 og FF1

	BGS1	BGS2	FF1
Studieår	2003-2006	2016	2010-2011
Deltakerrate	53% på ungdomsskolene (13-14 åringer)	43,3% på ungdomsskolene (13-16 åringer)	92,9% på førsteåret videregående skole (16-17 åringer)
Alder, gjennomsnitt	11,8 år	11,1 år	16,5 år
Sosioøkonomisk status			
<i>Lav</i>	37,5%	20,4%	48,6%
<i>Høy</i>	62,4%	79,6%	48,6%
Etnisitet			
<i>Norsk</i>	87,1%	81,2%	94,9%
<i>Ikke-norsk</i>	12,3%	16,9%	3,5%

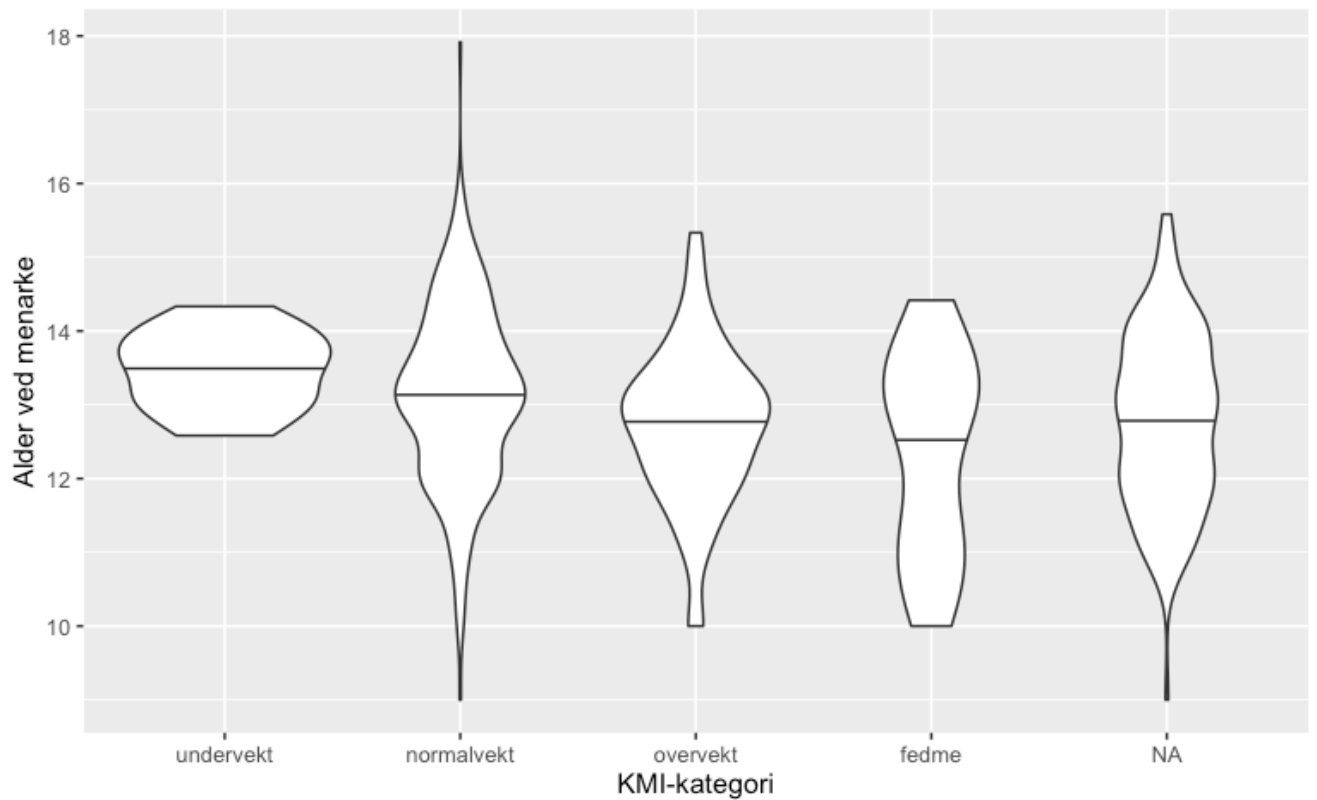
Tabell 2: Demografiske karakteristika for studiepopulasjonene i BGS1, BGS2 og FF1. KMI: kroppsmasseindeks, BGS1: Bergen Growth Study 1, BGS2: Bergen Growth Study 2, FF1: Fit Futures 1 (2). Young-HUNT har ikke publisert fordelingen av vektstatus ved undersøkelsestidspunkt, SES og etnisitet, og er derfor ikke inkludert i tabellen (22).

Fordelingen var i stor grad normalfordelt, illustrert i figur 1. Fordelingen for hver enkelt KMI-kategori i førskolealder vises i figur 2. Fordelingen er skalert etter antall i hver kategori i figur 3.



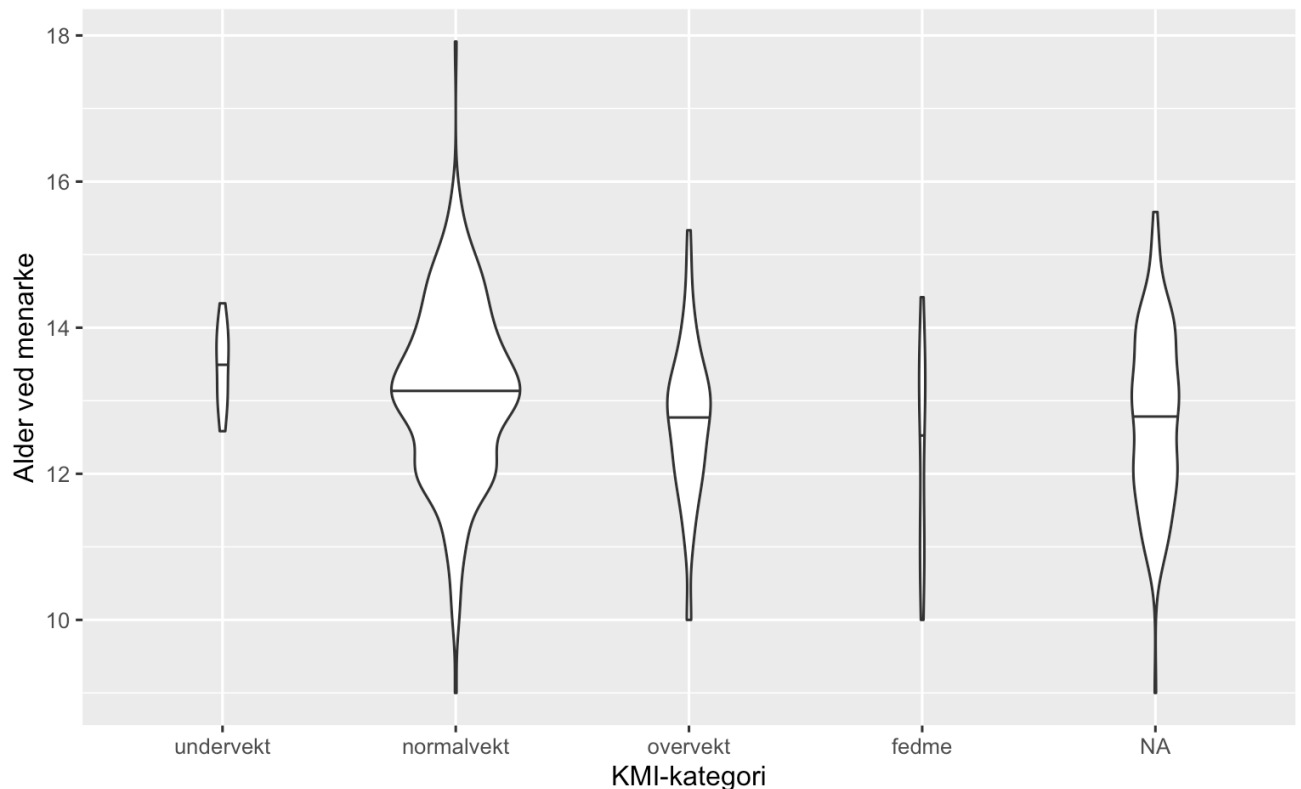
Figur 1: Fordeling av alder ved menarke, delt opp i en søyle per halvår alder, med normalkurve over i rødt.

6.1.3 Figur 1: Normalfordeling av menarkealder



Figur 2: Fordeling av menarkealder i ulike KMI-kategorier. Streken i hver «fiolin» angir median alder i den aktuelle KMI-kategorien. Inneholder henholdsvis de med undervekt (n=15), normalvekt (n=267), overvekt (n=82) og fedme (n=17) i førskolealder, samt «NA» som er de som manglet tilgjengelig KMI-kategori i førskolealder (n=116).

6.1.4 Figur 2: Fiolinplott av menarkealder i ulike KMI-kategorier



Figur 3: Fordeling av menarkealder i ulike KMI-kategorier skalert etter antall. Streken i hver «fiolin» angir median alder i den aktuelle KMI-kategorien. Inneholder henholdsvis de med undervekt (n=15), normalvekt (n=267), overvekt (n=82) og fedme (n=17) i førskolealder, samt «NA» som er de som manglet tilgjengelig KMI-kategori i førskolealder (n=116).

6.1.5 Figur 3: Skalert fiolinplott av menarkealder i ulike KMI-kategorier

De med samisk og kvensk etnisitet, med gjennomsnittsalder på henholdsvis 12,8 (12,5-13,1) og 12,9 (12,5-13,3) år, var yngre ved menarke enn de av kun norsk etnisitet med et gjennomsnitt på 13,00 (12,95-13,05) år. Dette var ikke statistisk signifikant, som en ser på de overlappende konfidensintervallene, noe som nok kan skyldes det lave antallet med samisk og kvensk etnisitet i kohorten.

Log-rank test viste at det var statistisk signifikant ulik alder ved menarke ved ulik vektstatus i førskolealder. Dette var ikke tilfellet mellom lav og høy SES, eller mellom norsk og ikke-norsk etnisitet.

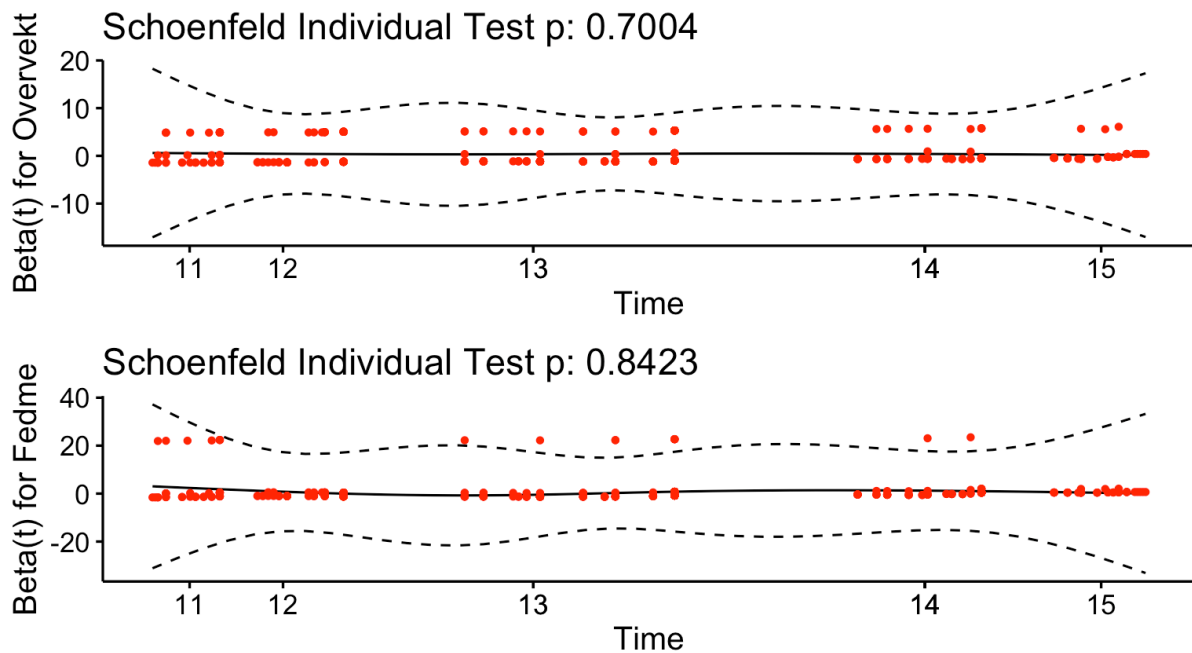
Det var under 4% korrelasjon mellom alle uavhengige variabler. Utvalget med ikke-norsk etnisitet var for lavt til å bruke korrelasjonskoeffisientene mellom etnisitet og KMI-kategori. Antallet ikke-norske var så lavt at dette påvirket senere analyser minimalt.

Cox-regresjon ble utført, og den endelige modellen inkluderte *alder ved menarke* gitt *overvekt i førskolealder* og *fedme i førskolealder*. Effektestimatene for *overvekt i førskolealder* og *fedme i førskolealder* forble like på hundredelsnivå om vi la til *undervekt i førskolealder*, *SES* og *etnisitet* som prediktorer. Modellen estimerte at ved enhver alder har jenter med overvekt i førskolealder HR lik 1,6 (1,2-2,0, 95% KI), og jenter med fedme i førskolealder HR lik 1,7 (1,1-2,9 95% KI) for å få menarke sammenlignet med jenter som hadde under- eller normalvekt i førskolealder. Begge estimat hadde $p < 0.05$. Sannsynlighetsratio for hele modellen ga en $X^2 = 13,42$ med $p = 0.001$, som betyr at modellen forklarer variasjonen i utfallet signifikant bedre enn ved ren tilfeldighet. Wald test ga en verdi på 14,52 med $p = 7e^{-04}$, som betyr at eksposisjonsvariablene (*overvekt* og *fedme* i førskolealder) forklarer en signifikant andel av variasjonen i utfallsvariabelen (*alder ved menarke*). Om de ikke forklarte noe av variasjonen i alder ved menarke, ville Wald vært lik 0. Modifisert R^2 anslo at modellen forklarte 2,2% av variasjonen i menarkealder i FF1.

6.1.6 Sensitivitetsanalyser

Antagelser for alle analyser ble testet. Schoenfeldts residualplott som tester antagelsene til Cox-regresjonen er vist i figur 4. De individuelle testene for variablene *Overvekt i førskolealder* og *Fedme i førskolealder* ble ikke statistisk signifikant på et 95%-nivå, og residualene hadde ikke noe klart mønster over tid. Begge deler taler for at antagelsen om konstant proporsjonalitet over tid, ble møtt.

Global Schoenfeld Test p: 0.9025



Figur 4: Schoenfelds residualplot for Cox-modellen. $F(\text{menarkealder}) = \beta_0 + e^{\beta_1 \cdot \text{overvekt} + \beta_2 \cdot \text{fedme}}$

6.1.7 Figur 4: Schoenfeldts residualplot for Cox-modellen

Én antagelse ble ikke møtt. Korrelasjonskoeffisientene mellom etnisitet og KMI-kategori kunne ikke brukes, da antallet med ikke-norsk etnisitet var for lavt.

Flere deltagere hadde ikke tilgjengelig data fra helsestasjon om KMI-kategori i førskolealder (n=116). Deltagere med KMI-kategori tilgjengelig, hadde gjennomsnittlig menarkealder 13,0 år (12,9-13,1), mens deltagerne uten førskolevektstatus tilgjengelig hadde gjennomsnittlig menarkealder 12,8 år (12,7-12,9). Det var ikke signifikant forskjell mellom alder i menarke blant de med og de uten KMI-kategori tilgjengelig fra førskolealder. I tillegg så det ut til at variasjonen og distribusjonen i menarkealder innad i gruppen uten tilgjengelig KMI-kategori ved førskolealder lignet veldig på de med normalvekt i førskolealder, som kan sees i fiolinplottet i figur 2.

I gruppen uten tilgjengelig KMI-kategori fra førskolealder, hadde 47% høy SES, og 53% lav SES. Til sammenligning, hadde 51% høy SES og 49% lav SES blant resten av deltagerne. Gruppen uten tilgjengelig KMI-kategori besto av 87% norske og 13% ikke-norske, deriblant 5% med samisk etnisitet, og null kvener. Med andre ord var alder ved menarke, og

distribusjonen av SES og etnisitet, ganske lik mellom de med tilgjengelig og de uten tilgjengelig KMI-kategori i førskolealder.

Når de som manglet data i variabelen for *menarkealder i måneder utover hele år* ble kodet om fra 0 til 6 måneder, endret regresjonsestimatene i cox-modellen seg fra HR_{Overvekt} lik 1,6 (1,2-2,0) og HR_{Fedme} lik 1,7 (1,1-2,9), til HR_{Overvekt} lik 1,5 (1,2-1,9) og HR_{Fedme} lik 1,9 (1,2-3,2). Gjennomsnittet for alle (n=495) endret seg fra 13,0 år (13,0-13,1) til 13,1 år (13,1-13,2). Ingen av estimatene eller gjennomsnittet endret seg signifikant.

7 Diskusjon

I denne studien fant vi at gjennomsnittlig alder ved menarke blant nordnorske jenter var 13,00 år (12,95-13,05). Det var med utgangspunkt i 495 deltagere, som var 97,4% av alle jenter som var inkludert i FF1. Vi fant lavere gjennomsnittlig menarkealder enn tilsvarende funn fra BGS1, BGS2 og Young-HUNT (2, 22). Alder ved menarke var signifikant forskjellig mellom ulike KMI-kategorier i førskolealder. Retningen på assosiasjonen var at jo høyere KMI-kategori i førskolealder, desto yngre var de når menarke inntraff. Alder ved menarke var ikke signifikant forskjellig mellom høy og lav SES, og heller ikke mellom ulike etnisiteter. Etnisitetsforskjeller ble undersøkt mellom norsk og samisk, norsk og kvensk, og norsk og ikke-norsk etnisitet. I overkant av 96% av deltagerne hadde svart at de var etnisk norske. De øvrige gruppene var derfor små, hvilket kan ha svekket mulighetene for å finne signifikante forskjeller. Cox-modellen forklarte lite av variasjonen i dataen.

Det er flere viktige forskjeller mellom vår studie og BGS. Tross at vi har brukt samme statistiske metoder og samme definisjon av SES, hadde BGS trolig ikke et representativt utvalg fra sin populasjon med tanke på menarke. Som tabell 2 viser, var gjennomsnittsalderen ved undersøkelsestidspunkt rundt 11 år i både BGS1 og BGS2, og det var bare om lag 30% av deltagerne som hadde hatt menarke i begge undersøkelser. De har altså basert tallene sine på den ene halen av den forventede normalfordelingen, med kun de som fikk menarke tidligst. Den nøyaktige fordelingen i BGS er ikke presentert i artiklene, men den relativt store forskjellen på median- og gjennomsnittsalder ved menarke på henholdsvis 12,7 år og 13,1 år i BGS2 tyder på skjevfordelte data (2). Den lave opplutningen kan også ha ført til at KM-overlevelsesanalyse har gitt et stor bias mot 0 ved høyresensurering av flertallet. Estimaten

deres for gjennomsnittlig alder ved menarke kan derfor ha blitt kraftig underestimert. Jentene i FF1 hadde derimot normalfordelt menarkealder, og oppslutningen på 97,4% gjorde risikoen for bias med KM-overlevelsesanalyser liten.

Usikkerhet rundt tallene fra BGS setter spørsmål ved hele premisset for formålet i denne studien, nemlig at jenter i Norge har fått tidligere menarke i løpet av de siste to tiårene.

Young-HUNT har ikke publisert fordeling av KMI-kategori ved undersøkelsestidspunkt, SES eller etnisitet, og er derfor også vanskelig å sammenligne vår studie med. Fokuset i studien var først og fremst overvekt, og ikke menarke. Til gjengjeld fulgte studien opp jenter til en gjennomsnittsalder på 18,2 år, som trolig omfattet de fleste etter de hadde hatt menarke. Deres rapporterte gjennomsnittsalder ved menarke på 13,2 (12,0-14,2) år er derfor bedre å sammenligne våre tall med.

En annen forskjell mellom denne studien og BGS, er at BGS kun regnet ut alder ved menarke blant norske for å unngå at immigrasjon skulle påvirke resultatene ved gjentatte undersøkelser (2). Vi ekskluderte ingen på bakgrunn av etnisitet i vår analyse, men ikke-norske utgjorde kun 3,5% av deltagerne. Vi fant ikke signifikant forskjell mellom ulike etnisiteter.

SES har vist seg å ha mye å si i andre land for når jenter får menarke, men i Norge ser det ut til å ha lite å si. Hverken vi eller BGS fant forskjellig gjennomsnittlig menarkealder ved forskjellig SES. Det er relativt lav sosioøkonomisk ulikhet i Norge (34), og ulik tilgang på tilstrekkelig næring forutsatt for å kunne få menarke er kanskje ikke en aktuell faktor her i samme grad som andre steder.

Cox-modellen viste at overvekt og fedme i førskolealder hadde signifikant effekt på alder ved menarke for deltagerne i FF1. Tross det, anslo vi at modellen kun forklarte 2,2% av variasjonen i menarkealder. SES og etnisitet hadde ingen utslag på effektstørrelsene i modellen. Vekt, SES og etnisitet har altså nesten ingen evne til å forklare variasjonen i menarkealder. Andre miljøfaktorer som har blitt rapportert å ha effekt på menarkealder er blant annet hormonforstyrrende kjemikalier, post- og prenatal røykeeksponering, og fødselsvekt (31, 35). Lav fødselsvekt er blant annet relatert til om barnet utvikler tidlig overvekt, så å skille effekten mellom fødselsvekt og overvekt er vanskelig. Perinatal røyking hos mor er også relatert til både lav fødselsvekt og overvekt hos barnet (35). Vi fant ingen tall på hvor mye slike miljøfaktorer kan forklare av den totale variasjonen i menarkealder. Flere studier har også vist at alder ved menarke følger familiære mønstre i relativt stor grad

(21, 36). Her er det viktig å påpeke at selv dersom arv bestemmer når menarke inntreffer, betyr ikke det nødvendigvis at mor og datter vil få menarke ved nøyaktig samme alder. Vi sitter igjen med et bilde av at miljøet er såpass optimalisert i FF1, at arv har mest å si for når jenter får menarke.

Styrker og svakheter

Denne studien har flere styrker, og noen svakheter. Datagrunnlaget vårt var relativt stort (n=508), med en høy svarprosent på 97%. Graden av hukommelsesbias relatert til alder ved menarke kan anses å være liten. En oversiktsartikkel fra Michigan, USA, publisert i 2020 undersøkte hvor nøyaktig kvinner husker alderen sin ved menarke. De fant 80% korrelasjon mellom registrert alder ved menarke i oppfølgingstiden, og selvrapportert alder ved menarke etter 17-20 år. De beskriver også at hukommelsesbias er mindre jo tidligere etter menarke den gjengis (37). Deltagerne i FF1 ble spurt relativt kort tid etter menarke. Det er derfor rimelig å anta at vi kan stole på vårt datagrunnlag.

KMI er et nyttig mål med høy spesifisitet for å si noe om barn og ungdoms overflødige kroppsfett (38). Det bør for øvrig ikke tolkes som en stedfortreder for fettprosent, da det er vist at to med samme KMI kan ha ulik fettprosent (39). Dersom en ønsker å fokusere mer på mulig kausalitet med fettprosent og leptin, bør en derfor bruke andre mål enn KMI alene.

IOTF-referanseverdiene for KMI-klassifisering har lav sensitivitet og høy spesifisitet, noe som kan gi for lav estimert prevalens av overvekt og fedme (31). Den lave prevalensen kan ha bidratt til at modellen forklarte en så lav andel av variasjonen i menarkealder. Fordelen med IOTF sine KMI-kategorier er at de gir en hensiktsmessig aldersjustering. Likevel bør en huske at grad av overvekt kan endre seg igjennom livet. Alderen til deltagerne ved førskoleundersøkelsen var normalfordelt rundt 6,1 år. At jentene var normalfordelte i alder ved førskoleundersøkelse reduserte risikoen for systematiske feil grunnet tilfeller der jenter vokste av eller på seg vekt ilt barneårene.

Data fra helsestasjonsundersøkelsene i førskolealder ble samlet inn retrospektivt. Vi kan stille spørsmål ved hvorvidt målingene her er gjort under de samme strenge prosedyrene som i FF1. I tillegg er de gjennomført på ulike helsestasjoner med ulike måleinstrumenter. På en annen side er dette målte data fra helsepersonell, og ikke retrospektiv egenrapportering. Det er en klar styrke.

Flere sider ved variabelen *etnisitet* bar preg av å være upresise. Etnisitet var selvrapportert, noe som i stor grad gjør variabelen kulturelt betinget heller enn genetisk. Mange i FF1 har gener fra både samisk, norsk og kvensk avstamning. Vi vet dermed ikke hverken hvor konsekvent eller presis egenrapporteringen av etnisitet er. Begge faktorene bidro nok til å viske ut forskjellene som eventuelt kan finnes mellom etnisitetene. Med tanke på at formålet var å kartlegge menarkealder blant samiske og kvenske jenter, var de utviskede forskjellene, i kombinasjon med det lave antallet samer og kvener, en stor ulempe.

Foreldres utdanningsnivå som mål på SES er litt unøyaktig, men det er likevel et mye brukt estimat, deriblant i BGS1 og BGS2 (2, 3). Å bruke SES i vår studie gir oss derfor en mulighet til å sammenligne resultatene med andre studier. Generaliserbarheten ved disse resultatene begrenses av at de sosioøkonomiske ulikhetene i Norge er betydelig mindre enn i store deler av resten av verden. Ytterligere ble informasjon om utdanningsnivået til foreldre samlet inn fra jentene selv, og en kan stille spørsmål ved hvor mange 16-åringer som vet hvor mye utdanning deres foreldre har.

En styrke med denne studien er at det ble utført sensitivitetsanalyser, deriblant at forutsetningene for analyse- og testmetodene ble undersøkt. Dette inkluderte å kartlegge deltagerne som ikke kunne inkluderes i regresjonsanalysene, samt å sammenligne dem med deltagerne som ble inkludert. Vi tolket sammenhengen mellom overvekt og fedme i førskolealder som generaliserbar, da de ekskluderte ikke så ut til å ha andre egenskaper enn de inkluderte deltagerne. Det kom også fram at regresjonsestimatene var robuste.

8 Konklusjon

Vi fant en lavere gjennomsnittlig alder ved menarke enn tilsvarende funn i Bergen og Nord-Trøndelag. I et evolusjonært perspektiv er lav menarkealder hensiktsmessig, da jenter kan få barn tidlig. På individ- og samfunnsnivå er det assosiert med en rekke uheldige utfall for kvinner. Tross at overvekt og fedme i førskolealder hadde signifikant effekt på menarkealder, forklarte variablene veldig lite av variasjonen i menarke på populasjonsnivå. SES og etnisitet hadde ingen effekt på menarkealder i vår populasjon, imidlertid var gruppene med ikke-norsk etnisitet små. Vi tolker resultatene som at miljøet i Nord-Norge kan anses å være gunstig for å få menarke, og dermed er det først og fremst arv som bestemmer når jenter får menarke. Preventive tiltak og fokus rettet mot menarkealder har derfor trolig lite hensikt, og vi

anbefaler å se etter andre måter for å sikre og ivareta god helse blant nordnorske jenter og kvinner.

9 Referanser

1. Zhang Z, Hu X, Yang C, Chen X. Early age at menarche is associated with insulin resistance: a systemic review and meta-analysis. *Postgrad Med.* 2019;131(2):144-50.
 2. Bruserud IS, Roelants M, Oehme NHB, Madsen A, Eide GE, Bjerknes R, et al. References for Ultrasound Staging of Breast Maturation, Tanner Breast Staging, Pubic Hair, and Menarche in Norwegian Girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(5):1599-607.
 3. Bratke H, Bruserud IS, Brannsether B, Aßmus J, Bjerknes R, Roelants M, et al. Timing of menarche in Norwegian girls: associations with body mass index, waist circumference and skinfold thickness. *BMC Pediatr.* 2017;17(1):138.
 4. health HTHCSop. Obesity trends 2022 [Available from: <https://www.hsph.harvard.edu/obesity-prevention-source/obesity-trends/>].
 5. Meyer HEMf. Overvekt og fedme i Noreg Folkehelseinstituttet2017 [Available from: <https://www.fhi.no/nettpub/hin/ikke-smittsomme/overvekt-og-fedme/>].
 6. Hovengen RB, Anna; Glavin, Kari. Barns vekst i Norge 2008 - 2010 - 2012
Høyde, vekt og livvidde blant 3. klassinger. Folkehelseinstituttet. 2014.
 7. Kim Y, Je Y. Early Menarche and Risk of Metabolic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Womens Health (Larchmt).* 2019;28(1):77-86.
 8. Oehme N, Bruserud IS, Madsen A, Júlíusson PB. Is puberty starting earlier than before? *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2020;140(12).
 9. Yoo JH. Effects of early menarche on physical and psychosocial health problems in adolescent girls and adult women. *Korean J Pediatr.* 2016;59(9):355-61.
 10. Juul F, Chang VW, Brar P, Parekh N. Birth weight, early life weight gain and age at menarche: a systematic review of longitudinal studies. *Obes Rev.* 2017;18(11):1272-88.
 11. Anderson SE, Dallal GE, Must A. Relative Weight and Race Influence Average Age at Menarche: Results From Two Nationally Representative Surveys of US Girls Studied 25 Years Apart. *Pediatrics.* 2003;111(4):844-50.
 12. Vandvik IH. Pubertet Oslo: Store medisinske leksikon; 2020 [Available from: <https://sml.sn.no/pubertet>].
 13. Maltau JM, Mohne K, Nesheim B-I. *Obstetikk og gynekologi.* 3. ed. Oslo: Gyldendal Norsk Forlag AS 2015; 2015.
 14. Nesheim B-I. *Menarke Oslo: Store medisinske leksikon; 2020* [Available from: <https://sml.sn.no/menarke>].
 15. Hall JE, Guyton AC. *Textbook of medical physiology.* 12. ed. Philadelphia: Saunders, an imprint of Elsevier Inc.; 2011.
 16. Johannessen T. *Anovulatoriske uterinblødninger Norsk Eletronisk Legehåndbok2020* [Available from: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/gynekologi/tilstander-og-sykdommer/menstruasjonsproblemer/anovulatoriske-uterinblodninger#kilder-referanser>].
 17. Lacroix AE, Gondal H, Langaker MD. *Physiology, Menarche.* StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
- Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.; 2020.
18. Brudevoll JE, Liestøl K, Walløe L. Menarcheal age in Oslo during the last 140 years. *Ann Hum Biol.* 1979;6(5):407-16.
 19. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, Bourdony CJ, Bhapkar MV, Koch GG, et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice:

- a study from the Pediatric Research in Office Settings network. *Pediatrics*. 1997;99(4):505-12.
20. Biro FM, Pajak A, Wolff MS, Pinney SM, Windham GC, Galvez MP, et al. Age of Menarche in a Longitudinal US Cohort. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2018;31(4):339-45.
 21. Aksglaede L, Sørensen K, Petersen JH, Skakkebaek NE, Juul A. Recent decline in age at breast development: the Copenhagen Puberty Study. *Pediatrics*. 2009;123(5):e932-9.
 22. Bratberg GH, Nilsen TI, Holmen TL, Vatten LJ. Early sexual maturation, central adiposity and subsequent overweight in late adolescence. a four-year follow-up of 1605 adolescent Norwegian boys and girls: the Young HUNT study. *BMC Public Health*. 2007;7:54.
 23. Idris IM, Wolday SJ, Habteselassie F, Ghebremichael L, Andemariam M, Azmera R, et al. Factors associated with early age at menarche among female secondary school students in Asmara: a cross-sectional study. *Global Reproductive Health*. 2021;6(2).
 24. Wronka I, Pawlińska-Chmara R. Menarcheal age and socio-economic factors in Poland. *Ann Hum Biol*. 2005;32(5):630-8.
 25. Krieger N, Kiang MV, Kosheleva A, Waterman PD, Chen JT, Beckfield J. Age at menarche: 50-year socioeconomic trends among US-born black and white women. *Am J Public Health*. 2015;105(2):388-97.
 26. Adair LS, Gordon-Larsen P. Maturational timing and overweight prevalence in US adolescent girls. *Am J Public Health*. 2001;91(4):642-4.
 27. Talma H, Schönbeck Y, van Dommelen P, Bakker B, van Buuren S, Hirasing RA. Trends in menarcheal age between 1955 and 2009 in the Netherlands. *PLoS One*. 2013;8(4):e60056.
 28. Salgin B, Norris SA, Prentice P, Pettifor JM, Richter LM, Ong KK, et al. Even transient rapid infancy weight gain is associated with higher BMI in young adults and earlier menarche. *Int J Obes (Lond)*. 2015;39(6):939-44.
 29. Meyer HE, Bøhler L, Margarete. Overvekt og fedme i Noreg Oslo: Folkehelseinstituttet; 2017 [Available from: <https://www.fhi.no/nettpub/hin/ikke-smittsomme/overvekt-og-fedme/>].
 30. Evensen EK. Overweight/ obesity, body composition and bone mass in late adolescence: the relation with birth weight, childhood body mass index and growth. The Tromsø Study: Fit Futures, a longitudinal cohort study: UiT The Arctic University of Norway; 2019.
 31. Cole TJ, Lobstein T. Extended international (IOTF) body mass index cut-offs for thinness, overweight and obesity. *Pediatr Obes*. 2012;7(4):284-94.
 32. Therneau TMG, Patricia M. A Package for Survival Analysis in R2021 08.01.22.
 33. Royston P. Explained variation for survival models. *The Stata Journal*. 2006(6, Number 1):83-96.
 34. Eplan JT, Nina. Slik måler SSB ulikhet: Statistisk sentralbyrå; 2019 [updated 09.05.201913.05.2022]. Available from: <https://www.ssb.no/inntekt-og-forbruk/inntekt-og-formue/statistikk/inntekts-og-formuesstatistikk-for-husholdninger/artikler/slik-maler-ssb-ulikhet>.
 35. Behie AM, O'Donnell MH. Prenatal smoking and age at menarche: influence of the prenatal environment on the timing of puberty. *Hum Reprod*. 2015;30(4):957-62.
 36. Rubin C, Maisonet M, Kieszak S, Monteilh C, Holmes A, Flanders D, et al. Timing of maturation and predictors of menarche in girls enrolled in a contemporary British cohort. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2009;23(5):492-504.
 37. Siegel SR, True L, Pfeiffer KA, Wilson JD, Martin EM, Branta CF, et al. Recalled Age at Menarche: A Follow-up to the Michigan State University Motor Performance Study. *Measurement in Physical Education and Exercise Science*. 2021;25(1):78-86.

38. Simmonds M, Burch J, Llewellyn A, Griffiths C, Yang H, Owen C, et al. The use of measures of obesity in childhood for predicting obesity and the development of obesity-related diseases in adulthood: a systematic review and meta-analysis. *Health Technol Assess.* 2015;19(43):1-336.
39. Wells JC, Chomtho S, Fewtrell MS. Programming of body composition by early growth and nutrition. *Proc Nutr Soc.* 2007;66(3):423-34.

