



UiT Norges arktiske universitet

Det helsevitenskapelige fakultet

**Overvekt/fedme i ung alder og risiko for utvikling av kolorektalkreft senere i livet: Kvinner og kreft-studien**

Nils-Vegard Johan Andersen

Masteroppgave i Profesjonsstudiet i medisin, MED-3950, Juni 2023

Veileder: Charlotta Rylander, professor ved Institutt for samfunnsmedisin, UiT

## Forord

Jeg ønsker å takke min veileder Charlotta Rylander, for god veiledning og ikke minst for all tid og energi hun har lagt inn i arbeidet med oppgaven.

Jeg vil også takke familie og venner for støtte og oppmuntrende ord under skriveprosessen.

Ellers vil jeg også takke kvinnene som deltok i Kvinner og kreft-studien, for å gjøre denne oppgaven mulig å gjennomføre.

## Sammendrag

Bakgrunn: Kolorektalkreft (KRK) er den tredje vanligste kreftformen globalt, og førte til nest flest kreftrelaterte dødsfall i verden. Fra før er overvekt/fedme hos voksne en etablert risikofaktor for KRK. Derimot er det gjort få studier som omhandler sammenhengen mellom overvekt/fedme som barn og risiko for å utvikle KRK senere i livet.

Formål: Å undersøke eventuelle sammenhenger mellom tykk kroppstype ved 7-årsalder hos jenter, overvekt/fedme i 18-årsalder hos unge kvinner og risiko for å utvikle KRK senere i livet.

Metode: Selvrapportert data for kroppstype ved 7-årsalder, vekt ved 18-årsalder og høyde ved inngang til studien ble inkludert fra 142 544 deltagere i Kvinner og kreft-studien. Det ble brukt cox regresjon for å estimere hasard ratio (HR) med 95% konfidensintervall (KI) for sammenhengene mellom kroppstype ved 7-årsalder, kroppsmasseindeks (KMI) ved 18-årsalder og KRK-risiko. Analysene ble justert for konfunderende faktorer funnet ved hjelp av «Directed acyclic graphs» (DAGer).

Resultater: Det ble ikke funnet noen sammenheng mellom tykk/veldig tykk kroppstype ved 7-årsalder og KRK-risiko, sammenlignet med normal kroppstype. Derimot ble det funnet 26% økt risiko for KRK ved overvekt i 18-årsalder (HR 1,26, 95% KI 1,08-1,47), sammenlignet med normal vekt. I tillegg førte økende KMI ved 18-årsalder til økt KRK-risiko, altså var det sett en lineær trend (P-trend <0,001).

Konklusjon: Det ble ikke funnet noen signifikant sammenheng mellom kroppstype ved 7-årsalder hos jenter og risiko for KRK for senere i livet. Derimot ble det funnet sammenheng mellom overvekt ved 18-årsalder hos kvinner og KRK-risiko, men ikke ved fedme. Likevel ble det funnet en signifikant lineær trend. En økning i KMI ved 18-årsalder, førte til økt KRK-risiko.

## Innhold

1 Bakgrunn.....	1
1.1 Overvekt og fedme.....	1
1.1.1 Overvekt og fedme – en økende trend.....	1
1.2 Kolorektalkreft.....	2
1.2.1 Kolon og rektum – oppbygning.....	2
1.2.2 Epidemiologi.....	3
1.2.3 Klassifisering.....	4
1.2.4 Klinisk perspektiv.....	5
1.2.5 Risikofaktorer.....	7
1.3 Overvekt/fedme i ung alder og KRK-risiko – eksisterende litteratur.....	8
1.4 Karsinogenese.....	9
1.5 Overvekt og KRK – mulige mekanismer.....	9
2 Formål.....	11
3 Metode.....	12
3.1 NOWAC.....	12
3.2 Validitet og reliabilitet.....	12
3.3 Etske aspekter.....	13
3.4 Eksklusjonskriterier.....	13
3.5 Eksponeringsvariabler.....	14
3.5.1 Kroppstype ved alder 7 år.....	14
3.5.2 KMI ved alder 18 år.....	14
3.6 Utfall.....	15
3.7 Andre variabler.....	15
3.8 DAGer.....	15
3.8 Statistisk analyse.....	19
4 Resultater.....	20
4.1 Studiekarakteristikk.....	20
4.2 Kroppstype ved 7 år og risiko for KRK senere i livet.....	23
4.3 KMI ved 18 år og risiko for KRK senere i livet.....	23
5 Diskusjon.....	25
5.1 Kroppstype ved alder 7 år.....	25
5.2 KMI ved alder 18 år.....	27
5.3 Styrker.....	29
5.4 Svakheter.....	30
6 Konklusjon.....	31
Kilder.....	32

## Forkortelser

APC – Adenomatøs polyposis coli

CIN – Kromosomal instabilitet

DNA - Deoksyribonukleinsyre

Et al. – Et alibi (latin for «og andre»)

G - Gram

HR – Hasard ratio

IARC – International Agency for Research on Cancer (Den internasjonale kreftunionen)

ICD-10 – 10. revisjon av den internasjonale statistiske klassifikasjonen av sykdommer og relaterte helseproblem

iFOBT – Immunologisk fekal okkult blod test

IGF-1 – Insulinliknende vekstfaktor-1

IGFBP-1 – IGF-bindingsprotein 1

IGFBP-2 – IGF-bindingsprotein 2

IL-6 – Interleukin 6

Kg – Kilogram

KI – Konfidensintervall

KRK – Kolorektalkreft

KMI – Kroppsmasseindeks

M – Meter

MHT – Menopausal hormonterapi

MMR – Mismatch repair

NOWAC – The Norwegian Women and Cancer Study (Kvinner og kreft-studien)

REK – Regional etisk komite

RR – Relativ risiko

TNM – Tumor node metastasis

WCRF – World Cancer Research Fund

WHO – World Health Organization (Verdens Helseorganisasjon)

## 1 Bakgrunn

I denne oppgaven skal jeg se på sammenhengen mellom overvekt som barn/ung voksen og risiko for KKK. Overvekt i voksen alder er allerede en etablert risikofaktor for KKK (1), derimot er det få studier som har undersøkt sammenhengen mellom overvekt i ung alder og KKK-risiko. Dette er spesielt interessant, ettersom at man har sett en økning av både barn og voksne med overvekt de senere årene (2).

### 1.1 Overvekt og fedme

Overvekt og fedme kan defineres ved å bruke KMI, som er kroppsvekt i kilogram (kg) dividert med høyde i meter (m) opphøyd i andre. Normalvekt kategoriseres som  $KMI < 18,5$ , undervekt som  $KMI < 18,5$   $kg/m^2$ , overvekt som  $KMI 25 < 30$   $kg/m^2$ , mens fedme deles inn i tre grader; fedme grad I som  $KMI 30 < 35$   $kg/m^2$ , fedme grad II som  $KMI 35 < 40$   $kg/m^2$  og fedme grad III som  $KMI > 40$   $kg/m^2$  (3).

En annen mulighet er å benytte kroppstype eller kroppsform. Her kan eksempelvis figurskalaer benyttes. I 1983 ble en slik skala utviklet av Stunkard et al. (4). Figurskalaen består av ni mannlige og ni kvinnelige silhuetter, som representerer kroppsformer fra veldig tynn til veldig tykk.

Kategorisering av kroppsvekt hos barn kan gjøres på flere måter. Verdens Helseorganisasjon (WHO) bruker for barn og unge mellom 5-19 år standardavvik fra alders- og kjønnsjusterte grenser, såkalte KMI z-skår. Her tas det utgangspunkt i WHO's egen referansemedian for KMI i forhold til alder. Overvekt defineres som  $> +1$  standardavvik over medianen, fedme defineres som  $> +2$  standardavvik over, og alvorlig fedme defineres som  $> +3$  standardavvik over (5).

I Norge brukes et liknende system hos barn og unge i samme aldersgruppe, i form av iso-KMI. Det er laget til tre kjønns- og aldersjusterte KMI-grenseverdier: iso-KMI 25 for overvekt, iso-KMI 30 for fedme og iso-KMI 35 for alvorlig fedme. For å kategorisere vektklasse for barn beregnes først KMI. Den beregnede KMI-verdien sammenlignes mot grenseverdiene. Normalvekt angis som  $KMI < iso-KMI 25$ , overvekt som  $KMI > iso-KMI 25$ , fedme som  $KMI \geq iso-KMI 30$ , og alvorlig fedme som  $KMI \geq iso-KMI 35$  (6).

#### 1.1.1 Overvekt og fedme – en økende trend

På verdensbasis er det sett en økning av antallet voksne med overvekt og fedme hos både voksne og barn. I henhold til estimerte tall fra WHO (2) var det over 1,9 milliarder voksne

( $\geq 18$  år) med overvekt i 2016, hvorav 650 millioner av disse hadde fedme. Dette tilsvarer at omkring 39% av den globale voksne befolkningen hadde overvekt, mens om lag 13 % hadde fedme i 2016. I 1975 hadde rundt 20% av voksne i verden overvekt (7), mens omkring 4% hadde fedme (8). Altså har det vært nesten en dobling av antall med overvekt, og tilnærmet en tredobling av antall med fedme i perioden 1975-2016. Ifølge estimater fra WHO var prevalensen av overvekt og fedme blant personer i alderen 5-19 år økt fra rundt 4% i 1975 til 18% i 2016. Dette tilsvarer at om lag 340 millioner i nevnte aldersgruppe hadde enten overvekt eller fedme i 2016 (2).

I Norge ses også økende grad av overvekt og fedme. Ifølge Den nasjonale folkehelseundersøkelsen fra 2020 (9) var andelen av overvekt og fedme 59% blant menn, og 47% blant kvinner. Dette etter at andelen med overvekt og fedme har økt siden 1960-tallet hos menn og midten av 1980-tallet hos kvinner (10).

Eller har andelen med overvekt og fedme blant barn og ungdom også økt i Norge. I Folkehelse rapporten fra 2018 (10) ble det anslått at 15-21% av barn og ungdom i Norge hadde overvekt eller fedme. Dette etter forekomsten av overvekt trolig økte fram mot slutten av 2000-tallet. Derimot virker det som at andelen av barn og unge med overvekt eller fedme har endret seg lite siden 2010 (11).

## 1.2 Kolorektalkreft

### 1.2.1 Kolon og rektum – oppbygning

KRK er en fellesbetegnelse på kreft i tykk- og endetarmen. Tykktarmen kan inndeles i tre hoveddeler; blindtarmen (l. caecum), den egentlige tykktarmen (l. colon) og endetarmen (l. rectum). De ulike delene ligger dels omgitt av bukhinnen og dels bak bukhinnen, og det kalles da henholdsvis intraperitonealt og retroperitonealt (12).

Caecum er starten på tykktarmen, og består av de første 10 cm nedenfor utløpet av tykktarmen. Den har et vedheng som kalles blindtarmsvedhenget (l. appendix vermiformis). Dernest kommer kolon. Kolon kan deles inn i fire deler: den oppadstigende delen (colon ascendens), den tverrgående delen (colon transversum), den nedadstigende delen (colon descendens) og den S-formede delen (colon sigmoideum) (12). Colon ascendens ligger retroperitonealt på høyre side av bukhulen. Den går opp mot undersiden av leveren, og danner leverfleksuren (bøyen på kolons høyre side). Derfra går colon transversum intraperitonealt mot milten på venstre side, og danner miltfleksuren (bøyen på kolons venstre side). Fra

miltfleksuren går colon descendens intraperitonealt nedover på venstre side. Colon descendens går over til colon sigmoideum rundt fossa iliaca sinistra (innsiden av venstre hoftekam). Den ligger intraperitonealt (13). Lengst distalt ligger rektum, tykktarmens siste del, som er rundt 15-20 cm.

Histologisk er kolon bygd opp som resten av fordøyelseskanalen. Veggen består av mucosa, submucosa, muscularis propria og serosa/adventitia fra innerst til ytterst. Mucosa igjen er bygd opp av et lag sylinderepitel innerst med lange mikrovilli, så et lag bindevev kalt lamina propria, og ytterst et dobbeltlag muskulatur kalt muscularis mucosa. Ellers inneholder mucosa lieberkühnske krypter, altså kjertler bestående av begerceller som produserer tarmsaft. Submucosa består av et løst lag bindevev, med blodårer, lymfeknuter, nerver og kjertler. Muscularis propria er dobbeltlag med glatt muskulatur; et indre lag som er sirkulært og et ytre lag som er longitudinalt. Serosa/adventitia er det ytterste laget, og består av bindevev, dekt av viscerale del av peritoneum. Det inneholder blodårer, lymfeknuter og nerver (13).

### 1.2.2 Epidemiologi

I desember 2020 utga Den internasjonale kreftunionen (IARC) den oppdaterte rapporten Globocan 2020, bestående av estimater for den globale kreftbyrden i 2020 (14). Der ble det anslått at KRK ville bidra til rundt 1 880 000 nye krefttilfeller, hvorav henholdsvis omkring 1 148 000 ville være kolonkreft og omtrent 732 000 rektalkreft. Videre ble det estimert at KRK ville føre til om lag 916 000 dødsfall, derav ville rundt 577 000 være kolonkreft og 339 000 rektalkreft. Dette gjorde KRK til den tredje vanligste kreftformen i verden, etter bryst- og lungekreft. Likevel førte KRK til nest flest kreftrelaterte dødsfall, etter lungekreft. Ellers ses det stabile eller lett økende insidensrater i de fleste vestlige land, med unntak av USA der det har vært lett synkende trender (15).

Insidensrater for KRK varierer mellom land. Høyest aldersjusterte insidensrater ses i Ungarn, Slovakia, Norge, Nederland og Danmark, mens de laveste finnes i Guinea, Gambia, Bangladesh, Bhutan og Burkina Faso (16). Dette har blitt forsøkt forklart med forskjeller i diett og miljøfaktorer, lavere sosioøkonomisk status, samt mindre grad av screening. Videre ses det noe synkende mortalitetsrater for KRK i vestlige land, antakelig grunnet screening. Likevel finner man fremdeles økende mortalitetsrater i land med mindre ressurser og mindre utviklet helsevesen, især i Sentral- og Sør-Amerika, og Øst-Europa (17).



Ifølge Kreftregisteret (18) var det 4 580 insidente tilfeller av KRK i Norge i 2021, noe som gjorde det til den nest vanligste kreftformen totalt, etter prostatakreft. Videre forårsaket KRK 1 524 dødsfall i 2021, og var dermed kreftformen med nest høyest mortalitet, etter lungekreft. Hva trend i insidensrater angår, ses det forskjell for kolon- og rektalkreft. For kolonkreft har det vært en stødig stigning under Kreftregisterets registreringsperiode, fra 1953-2021, for både menn (19,2-55,9 per 100 000 personår) og kvinner (17,1-52,9 per 100 000 personår). Også for rektalkreft så man en stigning i samme periode hos både menn (12,3-28,4 per 100 000 personår) og kvinner (7,9-17,4 per 100 000 personår). Derimot har ikke stigningen vært like jevn som for kolonkreft. Den største stigningen så man fram mot 1980-tallet, deretter flatet insidensraten ut fram mot rundt 2010, før den så falt noe de siste årene (19).

### 1.2.3 Klassifisering

De fleste tilfeller av KRK er adenokarsinomer, altså maligne svulster utgått fra kjertelvev. Øvrige svulster kan være karsinoide, altså svulster utgått fra neuroendokrine celler, lymfomer, som er utgått fra enten B- eller T-celler, sarkomer, utgått fra bindevev, og andre typer karsinomer (18)

I den 10. revisjon av den internasjonale statistiske klassifikasjonen av sykdommer og relaterte helseproblem (ICD-10) (20) kodes KRK som C18-C20. Videre deles C18 inn i subgruppene C18.0-C18.9, ut ifra lokalisasjon. Inndeling vises i tabell nedenfor.

Tabell 1 ICD-10-klassifisering av KRK

ICD-kode	Lokalisasjon
C18	Ondartet svulst i tykktarm (neoplasma malignum coli)
C18.0	Blindtarm (coecum)
C18.1	Blindtarmsvedheng (appendix)
C18.2	Tykktarm, oppadstigende del (colon ascendens)
C18.3	Leverfleksur (flexura hepatica)
C18.4	Tykktarm, tverrgående del (colon transversum)
C18.5	Miltfleksur (flexura lienalis)
C18.6	Tykktarm, nedadstigende del (colon descendens)
C18.7	Sigmoideum (colon sigmoideum)
C18.8	Overlappende svulst i tykktarm
C18.9	Tykktarm, uspesifisert

C19	Ondartet svult i overgang mellom sigmoideum og endetarm (neoplasma malignum junctionis rectomoidalis)
C20	Ondartet svulst i endetarm (neoplasma malignum recti)

Videre kan KRK inndeles ved hjelp av tumor node metastasis (TNM)-klassifisering. TNM-klassifisering baseres på primærtumors utbredelse lokalt, samt fravær eller tilstedeværelse av tumorvev i lymfeknuter og fjernmetastaser. På bakgrunn av TNM-status deles KRK inn i stadiene I-IV, som foreslått av Union Internationale contre le Cancer (UICC) (21).

#### 1.2.4 Klinisk perspektiv

##### 1.2.4.1 Symptomer

Pasienter med KRK i tidlig fase er ofte symptomfrie, eller opplever vage og uspesifikke symptomer. Eksempler kan være redusert allmenntilstand, kraftløshet og utilsiktet vekttap (22). Endret avføringsmønster er det vanligste symptomet (74%). Nest vanligst er blødning per rektum (51%). Dernest kommer rektal oppfylling (24,5%), abdominal oppfylling (12,5%), jernmangelanemi uten kjent årsak (9,6%) og abdominale smerter (3,8%). Andre symptomer kan være distendert mage, kvalme og/eller oppkast, som kan tyde på obstruksjon (23).

##### 1.2.4.2 Screening i Norge

I 2021 innførte Helsedirektoratet i Norge et screeningprogram for tarmkreft. Målet med screeningsprogrammet var tidlig oppdagelse av kreft, for dermed å bedre prognose ved evt sykdom. I oppstartsfasen anbefales immunologisk test for blod i faeces (iFOBT) annethvert år hos personer fra fylte 55 år i ti år. Videre er det lagt opp til overgang til koloskopi som skal tilbys en gang ved 55 årsalder, vel og merke når det er kapasitet for dette (22).

##### 1.2.4.3 Utredning – Pakkeforløp for kreft

Første utredning gjøres i primærhelsetjenesten. Kort oppsummert tas anamnese, gjøres klinisk undersøkelse og tas utredende blodprøver av pasienten. Ved begrunnet mistanke om KRK, som innbefatter følgende symptomer hos personer >40 år; uavklart blødning fra tarmen, og/eller funn av tumor eller polypp ved ano-/rektoskopi, og/eller endring av et ellers stabilt avføringsmønster >4 uker, utløser pakkeforløp (24).

Pakkeforløp for kreft er et nasjonalt standardisert pasientforløp for 28 ulike krefttyper, inkludert KRK. Formålet med pakkeforløpene er rask utredning og behandlingsstart. Selve forløpet kan deles inn i 3 faser; første fase er tid fra henvisning til spesialisthelse tjeneste til

start av utredning, andre faste er tid fra start av utredning til endt utredning, og siste fase er tid fra fastslått kreftdiagnose til behandlingsstart (24).

I spesialisthelsetjenesten gjøres en videre preoperativ utredning. Ved kolonkreft er koloskopi primær metode for diagnostikk. Koloskopi gir mulighet for biopsi, men sier lite om tumors omgivelser, og kan i tillegg tidvis være usikker i forhold til lokalisering. Videre spiller radiologiske undersøkelser en viktig rolle i den preoperative utredning. CT thorax, abdomen og bekken anbefales for TNM-status. Ultralyd lever er indisert for utredning av levermetastaser. Ved rektumkreft gjøres ano-/rektoskopi. I likhet med koloskopi gir dette mulighet for biopsi. Videre er MR bekken obligatorisk, da modaliteten gir presis informasjon om lokalisasjon, samt TNM-status. Også her tas CT thorax, abdomen og bekken for generell TNM-status. Ved stadieinndeling av T1- og T2-svulster brukes rektal ultralyd (22).

#### *1.2.4.4 Behandling*

Valg av behandling avhenger av funn ved preoperativ utredning, deriblant stadieinndeling. Man skiller mellom kurativ og palliativ behandling. Ved kurativ behandling er målet at pasienten skal bli kreftfri, mens ved palliativ behandling er målet å forlenge pasientens liv, og forsøker å minske pasientens plager og smerter. Videre brukes begrepene adjuvant og neoadjuvant behandling. Adjuvant behandling er tilleggsbehandling i etterkant av kirurgi, for å angripe eventuelle gjenværende kreftceller og dermed hindre tilbakefall, mens neoadjuvant behandling er behandling i forkant av kirurgi, med formål å redusere størrelsen på tumor (25).

Ved kolonkreft er kirurgisk intervensjon primærbehandling, ettersom at det er den eneste kurative behandlingen. Videre vurderes adjuvant kjemoterapi ved stadium III og høyrisiko stadium II. Dersom kurativ kirurgi ikke er mulig, er palliativ kirurgi eller livsforlengende kjemoterapi alternativer. Ellers er mulighetene ved metastasering, kirurgi for fjerning av primærtumor og metastaser, og deretter adjuvant kjemoterapi, eller neoadjuvant kjemoterapi etterfulgt av kirurgi, eventuelt med tillegg av adjuvant kjemoterapi også (22, 24).

Når det gjelder rektalkreft er også her kirurgisk intervensjon primærbehandling. Prosedyren som anbefales kalles total mesorektal eksisjon, og går ut på at alt vev, inkludert lymfeknuter, rundt endetarmen fjernes. Neoadjuvant strålebehandling kan vurderes i noen tilfeller, blant annet ved  $\leq 2$  mm fra tumor til reseksjonsmargin. Dersom kurativ kirurgi ikke er mulig, er alternativene palliativ stentbehandling, palliativ kirurgi, kjemoterapi eller strålebehandling.

Ved metastaserende sykdom vurderes neoadjuvant kjemoterapi, preoperativ strålebehandling eller kjemoradioterapi, deretter etterfulgt av kirurgi (22, 24).

#### 1.2.4.5 Prognose

Som nevnt tidligere hadde KRK i 2021 den nest høyeste dødelighet av alle kreftformer, etter lungekreft, med 1 524 dødsfall. Prognosen for KRK avhenger av flere faktorer, blant annet diagnosetidspunkt, alder ved diagnosetidspunkt, lokalisasjon av primærtumor og TNM-stadium. 5-årsoverlevelse for kolonkreft i perioden 2017-2021 var i Norge 71% for kvinner og 69% for menn, mens 5-årsoverlevelse for rektalkreft var 73% for kvinner og 71% for menn i samme periode (18).

#### 1.2.5 Risikofaktorer

Alder, røyking og inflammatorisk tarmsykdom er etablerte risikofaktorer for KRK (26). At alder er en risikofaktor for KRK, gjenspeiles av høy median alder ved diagnose, 74 år hos menn og 70 år hos kvinner (27). Når det gjelder røyking nevnes det at 2 pakker sigaretter, altså 40 sigaretter om dagen, øker sjansen for å utvikle KRK med 40% og nært dobler risikoen for å dø av KRK (1).

Som nevnt er også inflammatorisk tarmsykdom, altså ulcerøs kolitt og Crohns sykdom, forbundet med økt risiko for KRK (17). I en studie av Nieminen et al. kommer det fram at risiko for KRK er 1%, 2% og 5% etter henholdsvis 10, 20 og >20 år med inflammatorisk tarmsykdom (28). Macrae et al. skiller mellom ulcerøs kolitt og Crohns sykdom. Det vises til at det finnes god dokumentasjon for økt KRK-risiko ved kronisk ulcerøs kolitt, mens det ikke er like godt dokumentert risikoøkning ved Crohns sykdom. Likevel antas det at kolitt forårsaket av Crohns sykdom også øker risikoen, grunnet langvarig inflammasjon på samme måte som ved ulcerøs kolitt (17).

En annen risikofaktor er genetikk. Omtrent 20% av KRK-tilfeller antas å skyldes familiær disposisjon (22). De vanligste familiære former av KRK er Lynch syndrome (LS) eller hereditær non-polypose colorectal cancer (HNPCC) og familiær adenomatøs polypose (FAP). I tillegg finnes andre polyposesyndromer som forbindes med forhøyet risiko for KRK, som attenuert familiær adenomatøs polypose (AFAP) og MutYH-assosiert polypose (MAP) (17).

Ellers nevnes også flere miljøfaktorer knyttet til økt sjanse for utvikling av KRK i World Cancer Research Fund's (WCRFs) statistikk. Det rapporteres om sterk evidens for at overvekt og fedme, høyde i voksen alder, inntak av rødt- og prosessert kjøtt, samt inntak av alkohol,

øker risikoen for å utvikle KRK. Videre er der også sterk evidens for at fysisk aktivitet, inntak av helkornsprodukter, inntak av fiber, inntak av meieriholdige produkter, og inntak av kalsiumtilskudd reduserer risikoen for utvikling av KRK. I tillegg finnes noe evidens for at lavt inntak av grønnsaker med lite innhold av stivelse, lavt inntak av frukt og inntak av matvarer som inneholder hemejern ( $\text{Fe}^{2+}$ ) muligens øker risikoen for KRK, mens inntak av vitamin C-holdige matvarer, inntak av fisk, inntak av vitamin D, og inntak av multivitamin-tilskudd kan redusere risikoen for KRK (1).

### 1.3 Overvekt/fedme i ung alder og KRK-risiko – eksisterende litteratur

Fra tidligere finnes det god empiri for at overvekt og fedme i voksen alder øker risikoen for KRK. Ved dose-respons-analyse ble det i en studie funnet 8% og 5% økt risiko for KRK ved hver  $5 \text{ kg/m}^2$  økning i KMI, hos henholdsvis menn og kvinner (1). Derimot er det ikke like mye dokumentasjon for hvordan overvekt og fedme hos barn og unge påvirker KRK-risikoen senere i livet.

En metaanalyse fra 2018 av Hidayat et al. (29), som tok for seg overvekt og fedme i ung alder ( $\leq 30$  år) og risiko for KRK, observerte at hver  $5 \text{ kg/m}^2$  økning i KMI var signifikant assosiert med en 13 % (relativ risiko (RR) 1,13, 95% KI: 1,08-1,19) økt risiko for KRK hos menn og kvinner samlet, 17% (RR 1,17, 95% KI: 1,09-1,25) hos menn og 8% (RR 1,08, 95% konfidensintervall (KI) 1,04-1,11) hos kvinner. Ved inndeling i anatomisk sublokalisasjon ble det funnet at kolonkreft alene var assosiert med en 14% (RR 1,14, 95% KI: 1,07-1,22) økning i risiko for hver  $5 \text{ kg/m}^2$  økning i KMI hos både menn og kvinner, mens det ikke ble funnet noen signifikant assosiasjon for rektalkreft hos menn og kvinner samlet (RR 1,03, 95% KI: 0,95-1,13).

Videre kom Garcia et al. (30) i sin metaanalyse fra 2019 fram til at fedme tidlig i livet ( $< 25$  år), var assosiert med en 39% økning i risiko for å utvikle KRK som voksen hos menn, mens risikoøkningen var 19% hos kvinner. Ved inndeling i proksimal kolon-, distal kolon- og rektalkreft, ble det hos menn observert signifikante sammenhenger for distal kolon- (RR 1,51, 95% KI: 1,22-1,87) og rektalkreft (RR 1,39, 95% KI: 1,10-1,77), men ikke for proksimal kolonkreft. Hos kvinner ble det ikke funnet sammenhenger for verken proksimal kolon-, distal kolon- eller rektalkreft. Ellers ble det ikke gjort noen dose-respons analyse.

En siste metaanalyse fra 2021 av Lei et al. (31) fant 18% (RR 1,18, 95% KI: 1,08-1,28) økt risiko for å utvikle KRK senere i livet hos unge ( $< 30$  år) med overvekt. For unge med fedme

ble det funnet en 32% (RR 1,32, 95% KI: 1,11-1,56) risikoøkning. Derimot var det ikke noen sammenheng for unge kvinner med fedme (RR 1,22, 95% KI: 0,99-1,51) og utvikling av KRK senere i livet, og heller ingen sammenheng mellom overvektige unge og utvikling av endetarmskreft (RR 1,12, 95% KI: 0,97-1,29) senere i livet. Ved dose-respons analyse ble det observert en 2% økning i insidens av KRK ved hver 1 kg/m<sup>2</sup> økning i KMI i ung alder.

Felles for metaanalysene er at flesteparten av de inkluderte studiene tar for seg KMI hos unge voksne som eksponering, og ikke nødvendigvis hos barn.

#### 1.4 Karsinogenese

Det er foreslått flere teorier for KRK-patogenese. En mulig mekanisme er adenom-karsinom-sekvensen. Første steg av sekvensen er dannelsen av et adenom, en benign tumor utgått fra kjertelvev. Det tenkes at dette skjer grunnet forandringer i normal deoksyribonukleinsyre (DNA)-reparasjon og celleproliferasjon. Videre muteres et gen kalt adenomatøs polyposis coli (APC), som fungerer som en tumorsuppressor. Vanligvis kreves det mutasjoner i begge alleler i det aktuelle genet, men hos pasienter med familiær adenomatøs polypose (FAP) er det nok at ene allellet muteres. Et ikke-fungerende APC-gen vil aktivere Wnt-signalveien, som igjen vil føre til høyere proliferasjonshastighet og forhindre apoptose hos celler (32, 33).

En annen mulig mekanisme er aktivering av en signalvei kalt kromosomal instabilitet (CIN). Ifølge Nguyen et al. (33) er den observert i 65-70% av sporadiske tilfeller av KRK. Videre karakteriseres mekanismer som fører til CIN-aktivering av kromosomale segresjoner; deriblant forstyrret cellealdring, som er induert av telomerforkorting og fører til omorganisering av genomet, dysfunksjonell DNA-reparasjon og tap av heterozygositet. Ellers ses også mutasjoner i tumorsuppressorgener, eksempelvis APC, i tillegg til aktivering av mutasjoner i onkogener.

En siste foreslått mekanisme er mutasjoner i DNA mismatch repair (MMR)-gener. Det antas at dette er patogenesen hos pasienter med HNPCC. Mutasjoner i DNA MMR-gener resulterer i instabilitet i DNA mikrosatelitter. DNA mikrosatelitter er repeterte tandemsekvenser bestående av nukleotider og dinukleotider. Feil her fører til en mutasjon, som igjen kan resultere i KRK (32).

#### 1.5 Overvekt og KRK – mulige mekanismer

Mulige mekanismer som forklarer sammenhengen mellom overvekt/fedme og KRK inkluderer økt proliferasjonshastighet i tumorceller, grunnet lipolyse av modne adipocytter,

indusert av tumorceller, og deretter utnyttelse av den frigjorte energien (34). Videre kan økte nivåer av hormoner, som insulin og insulinliknende vekstfaktor-1 (IGF-1), samt reduserte nivåer IGF-bindingsprotein-1 (IGFBP-1) og IGF-bindingsprotein-2 (IGFBP-2), forårsaket av overvekt/fedme, kunne påvirke celleproliferasjon (34-39). Også endring i nivåer av adipokiner (cytokiner sekret i fettvev (40)) ved overvekt/fedme, som leptin og adiponektin, er satt i sammenheng med økt proliferasjonshastighet og apoptose (34, 35, 37-39). Ellers tenkes det at overvekt/fedme kan føre til kronisk lavgradig inflammasjon, noe som er karakterisert av økte nivåer av en rekke cytokiner, deriblant interleukin-6 (IL-6), tumornukrosefaktor-alfa (TNF-alfa), CC motif chemokine ligand 2 (CCL2) og plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1). Disse kan påvirke proliferasjonshastighet og cellemigrasjon, og dermed føre til tumordannelse (34, 37-39).

## 2 Formål

Formålet med denne oppgaven var å undersøke eventuelle sammenhenger mellom tykk kroppstype ved 7-årsalder, samt overvekt/fedme ved 18-årsalder og risiko for KRK senere i livet i Kvinner og kreft-studien (NOWAC).



## 3 Metode

### 3.1 NOWAC

NOWAC er en nasjonal, populasjonsbasert prospektiv kohortstudie som startet i 1991 med formål å undersøke etiologi for kreft blant norske kvinner. Studien er koblet til Folkeregisteret og Kreftregisteret gjennom personnummer, og får årlige oppdateringer fra respektive registre. Kvinner i aldergruppen 30-70 år ble tilfeldig utvalgt fra Folkeregisteret i Norge mellom 1991-2007. Kvinnene fikk tilsendt et spørreskjema i post, som i hovedsak stilte spørsmål relatert til orale prevensjonsmidler, men også om sosioøkonomisk status, antropometri, spisevaner, fysisk aktivitet og selvrappørterte sykdommer. Deltakelse ble påbegynt ved å besvare spørreskjemaet. Det totale antallet i kohorten var 172 472.

### 3.2 Validitet

Validitet kan beskrives som i hvilken grad det er mulig å trekke slutninger om det man undersøker ut fra resultatene i et forsøk eller en studie (41). Man skiller mellom intern og ekstern validitet. Intern validitet uttrykker at resultatene er gyldige for studieutvalget, mens ekstern validitet angir i hvilken grad resultatene er gyldige under andre forutsetninger og for andre utvalg. Altså om resultatene er generaliserbare (42).

Den eksterne validiteten av NOWAC ble undersøkt i en artikkel av Lund et al. fra 2003 (43). Det ble funnet små forskjeller i paritet og utdanning mellom kvinner som responderte på det tilsendte spørreskjemaet, og som dermed var inkludert i studien, og de som ikke responderte på spørreskjemaet. Videre ble det ikke funnet forskjeller i livsstilsfaktorer mellom de som svarte og de som ikke svarte. Det ble heller ikke observert noen ulikheter i insidensrater for noen kreftformer sammenlignet med nasjonale tall fra 1999. Alt i alt var den eksterne validiteten tilfredsstillende.

Skeie et al. (44) undersøkte validiteten til selvrappørtert data om høyde og vekt. Det ble funnet forenlighet mellom selvrappørtert og målt høyde og vekt. Likevel var det en liten, men statistisk signifikant underrapportering av vekt. Underrapporteringen var mest tydelig blant kvinner med overvekt og fedme. Til tross for underrapportering, konkluderte studien med at data for høyde og vekt var representativ for middelaldrende norske kvinner.

Validiteten av selvrappørtert aktivitetsnivå ble undersøkt i en studie av Borch et al. (45). Selvrappørterte data for aktivitetsnivå, i form av en skala fra 1 til 10, ble sammenlignet med objektive målinger for aktivitet, som maksimalt oksygenopptak, hjertefrekvens og

bevegelsessensorer. Målingene hos 177 tilfeldig valgte kvinner fra NOWAC ble tatt ved to kliniske undersøkelser, omkring fire til seks måneder mellom hverandre. Studien konkluderte med at validiteten av selvrapportert aktivitetsnivå var tilfredsstillende.

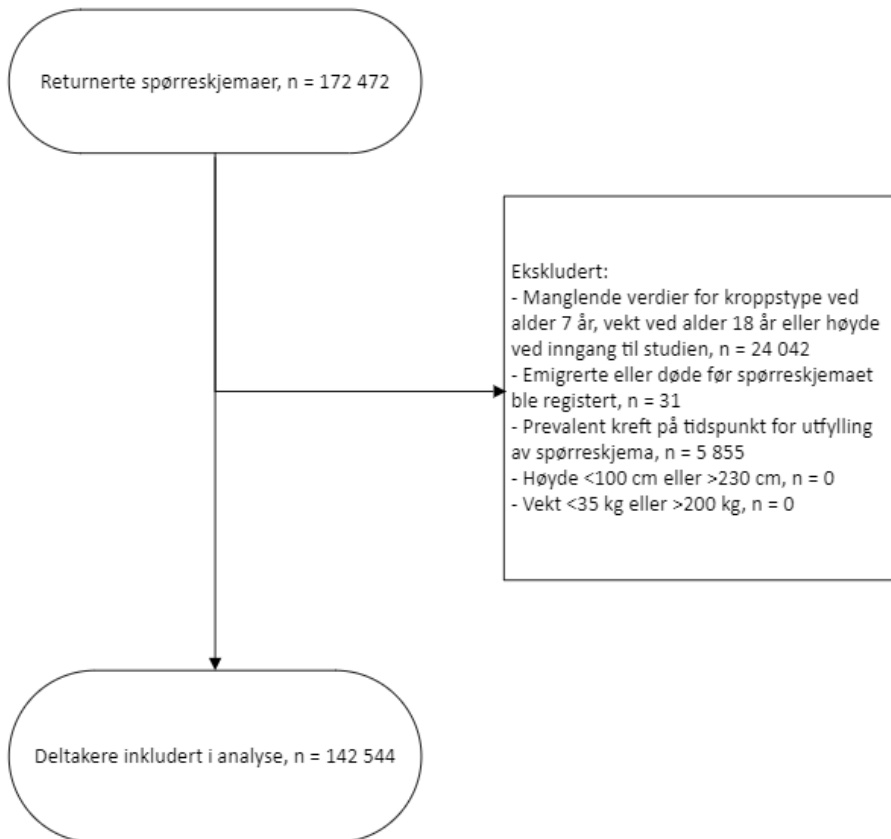
### 3.3 Etiske aspekter

Kvinner og kreft-studien har godkjenning fra Regional etisk komité (REK) og Datatilsynet til å samle inn og lagre informasjon fra deltakerne. Alle deltakere er informert om at de kan trekke seg fra studien når som helst. Videre har også alle deltakere gitt samtykke til at deres data kan kobles til Kreftregisteret, Dødsårsaksregisteret og Folkeregisteret. Nøkkelen som kobler hver deltakers personnummer til et unikt serienummer i NOWAC, oppbevares ved Statistisk sentralbyrå. Alle serienummer blir slettet av dataansvarlig ved Institutt for samfunnsmedisin før datasettet blir utlevert til meg. Enkelte variabler, som alder og utdanningsnivå er gruppert. I tillegg er det kun informasjon om KRK utgitt til meg. Datasettet er altså anonymisert før det blir utlevert til meg, noe som fører til at det ikke er behov for godkjenning fra REK, for utlevering av datasettet. Datafilen skal lagres i OneDrive og vil bli slettet etter masteroppgaven er ferdigstilt.

### 3.4 Eksklusjonskriterier

Kohorten i datasettet var som nevnt i utgangspunktet 172 472. Ved søknad om tilgang til datasett ble det sendt med som inklusjonskriterium at kvinnene måtte ha svart på spørsmål om kroppstype ved alder 7 år, vekt ved alder 18 år og høyde ved inngang til studien. Dermed ble kvinner med manglende verdier for disse variabler ekskludert (n= 24 042).

Videre ble alle som døde (n=22) eller emigrerte (n=9) før spørreskjemaet ble registrert ekskludert. Også de som hadde prevalent kreft på det tidspunktet de fylte ut spørreskjemaet (n=5 855) ble ekskludert. Ellers ble det undersøkt for ekstreme verdier for høyde og vekt; høyde <100 cm eller >230 cm, samt vekt <35 kg eller >200 kg, uten at det ble funnet noen. Etter følgende eksklusjoner var det 142 544 kvinner igjen i utvalget.



Figur 1 Flytskjema for eksklusjon

### 3.5 Eksponeringsvariabler

#### 3.5.1 Kroppstype ved alder 7 år

I spørreskjemaet benyttet i NOWAC ble gjenkalt kroppstype ved alder 7 år angitt.

Kroppstype var gruppert i fem kategorier; veldig tynn, tynn, normal, tykk og veldig tykk.

Etttersom at det var få i kategorien veldig tykk, sammenlignet med de fire andre kroppstypene, ble tykk og veldig tykk slått sammen. Normal kroppstype ble brukt som referansegruppe.

#### 3.5.2 KMI ved alder 18 år

I spørreskjemaet gir kvinnene gjenkalt vekt ved alder 18 år og selvrapportert høyde ved inngang i studie. Med dette beregnes KMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). KMI ble delt inn i fire grupper:

underviktig ( $\text{KMI} < 18,5 \text{ kg}/\text{m}^2$ ), normalvektig ( $\text{KMI} 18,5 - < 25 \text{ kg}/\text{m}^2$ ), overvektig ( $\text{KMI} 25 - < 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ ) og fedme ( $\text{KMI} \geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ ). Normalvektig ble brukt som referansegruppe.

### 3.6 Utfall

Utfallet benyttet i denne oppgaven er KRK. Tilfeller ble definert som C18-C20 i ICD-10, og ble identifisert ved hjelp av Kreftregisteret, ettersom at kvinnene NOWAC var koblet til registeret med personnummer.

### 3.7 Andre variabler

Alder var delt inn i syv grupper; 34-39 år, 40-44 år, 45-49 år, 50-54 år, 55-59 år, 60-64 år og 65-70 år. KMI ved inngang til studien ble inndelt i tre grupper;  $KMI < 18,5 \text{ kg/m}^2$  som tilsvarte undervektig,  $KMI 18,5 - < 25 \text{ kg/m}^2$  tilsvarende normalvektig, og  $KMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$  som var overvekt og fedme sammenslått. Høyde ved inngang til studien ble inndelt i tertiler; lav (145-163 cm), middels (164-168 cm) og høy (169-180 cm). Utdanning var delt inn i 4 grupper;  $\leq 9$  års utdanning, 10-12 års utdanning, 13-16 års utdanning, og  $\geq 17$  års utdanning. Røykestatus ble delt inn i gruppene «aldri røykt», «tidligere røyker» og «nåværende røyker». I likhet med høyde, ble daglig alkoholinntak delt inn i tertiler; lavt inntak ( $< 0,93 \text{ gram (g)/dag}$ ), moderat inntak ( $0,93 - < 3,60 \text{ g/dag}$ ). Bruk av menopausal hormonterapi (MHT) i menopause og bruk av P-piller ble begge inndelt i «aldri bruk» og «noen gang bruk». Variabler for inntak av enkelte matvarer/næringsstoffer ble ikke tatt med, ettersom at det manglet data for omkring 2/3 av studieutvalget. Resterende tilgjengelig data omhandlet kosthold i voksen alder, og ikke som barn, noe som hadde ført til at man måtte antatt at det er en sterk korrelasjon mellom inntak av enkelte matvarer/næringsstoffer som barn og som voksen. Dette er imidlertid vanskelig å finne underbyggende empiri for.

### 3.8 DAGer

Det ble benyttet DAGer for å identifisere konfunderende faktorer, som foreslått av Greenland et al. (46). En DAG er en skjematisk representasjon om antakelser om forholdet mellom variabler. Antakelsene visualiseres med piler (47).

Følgende etablerte risikofaktorer for KRK ble inkludert i DAGen: alder, røyking, alkoholinntak, overvekt i voksen alder og høyde i voksen alder. Grunnet manglende opplysninger ble ikke inflammatorisk tarmsykdom, inntak av rødt- og prosessert kjøtt eller totalt daglig kaloriinntak tatt med. Ellers ble følgende beskyttende faktorer tatt med: fysisk aktivitet, bruk av p-piller og MHT. Også noen beskyttende faktorer ble utelatt grunnet manglende opplysninger: fiberinntak, inntak av helkornsprodukter, inntak av meieriprodukter og kalsiuminntak.

Det ble laget til to ulike DAGer; en for sammenhengen mellom kroppstype ved alder 7 år og KRK (figur 2), og en for sammenhengen mellom KMI ved alder 18 år og KRK (figur 3). Disse antagelsene ble gjort i forbindelse med arbeidet med å utvikle en DAG for sammenhengen mellom kroppstype ved 7 år og KRK senere i livet (figur 2). Det tenkes at kroppstype ved alder 7 år henger sammen med KMI ved alder 18 år, som igjen henger sammen med KMI i voksen alder. Dette er visualisert med en pil fra kroppstype ved alder 7 år til KMI ved alder 18 år, og en pil fra KMI ved alder 18 år til KMI i voksen alder. Det er sterk evidens for at KMI i voksen alder er en risikofaktor for KRK. Dermed lages det en pil fra KMI i voksen alder til KRK. Etersom at det i denne oppgaven skal undersøkes at KMI i alder 18 år er assosiert med forhøyet risiko for KRK, trekkes også en pil fra KMI i alder 18 år til KRK.

Videre tenkes det at høyde som barn er forbundet med kroppstype ved alder 7 år og høyde i voksen alder. Dette vises ved å lage piler fra høyde som barn til kroppstype 7 år og høyde som voksen. At det er sammenheng mellom høyde som barn og høyde som voksen, er beskrevet i en studie av Prader et al. fra 1989 (48), som fant en assosiasjon mellom høyde og vekt som nyfødt, og høyde og vekt i voksen alder. Høyde i voksen alder er som tidligere beskrevet, en risikofaktor for KRK (1), og det er framstilt med en pil fra høyde i voksen alder til KRK. Ellers tenkes det at voksen høyde henger sammen med KMI ved alder 18 år og med KMI i voksen alder.

Når det gjelder alder, brukes dette som en proxy for fødselsår. Fødselsår tenkes å påvirke kroppstype ved alder 7 år. Kvinner i datasettet er født fra 1927-1965, og det kan tenkes at personer født før 1950 hadde en slankere kroppstype enn de som er født senere. Høy alder er ellers som bemerket en risikofaktor for KRK. Det tenkes også at fødselsår har en innvirkning på bruk av hormonterapi.

Utdanningsnivå vurderes å ha en innvirkning på KMI i voksen alder, røykestatus, fysisk aktivitet og inntak av alkohol, og det er dermed trukket piler fra utdanningsnivå til de nevnte faktorene. Derimot har utdanningsnivå ingen direkte effekt på kroppstype ved alder 7 år eller KRK. Sammenhengen mellom røyking og utdanningsnivå ble undersøkt i en studie av Hermann et al. (49). I studien ble det funnet en invers sammenheng mellom høyere KMI og lavere utdanningsnivå.

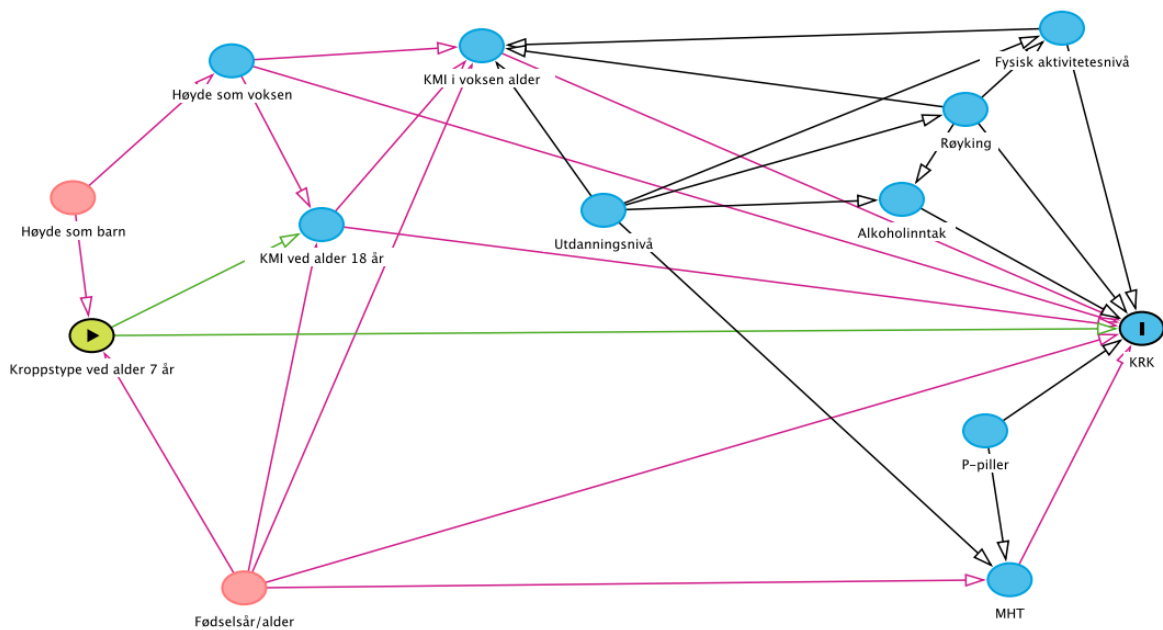
Røyking er i seg selv en risikofaktor for KRK. Videre påvirker røyking KMI i voksen alder. Dette vises ved at det trekkes piler fra røyking til KMI i voksen alder og KRK. Piirtola et al (50) fant at der er en sammenheng mellom røyking og lavere KMI i voksen alder.

Røykestatus tenkes også å påvirke fysisk aktivitetsnivå og alkoholinntak, og alkoholinntak er forbundet med forhøyet risiko for KRK.

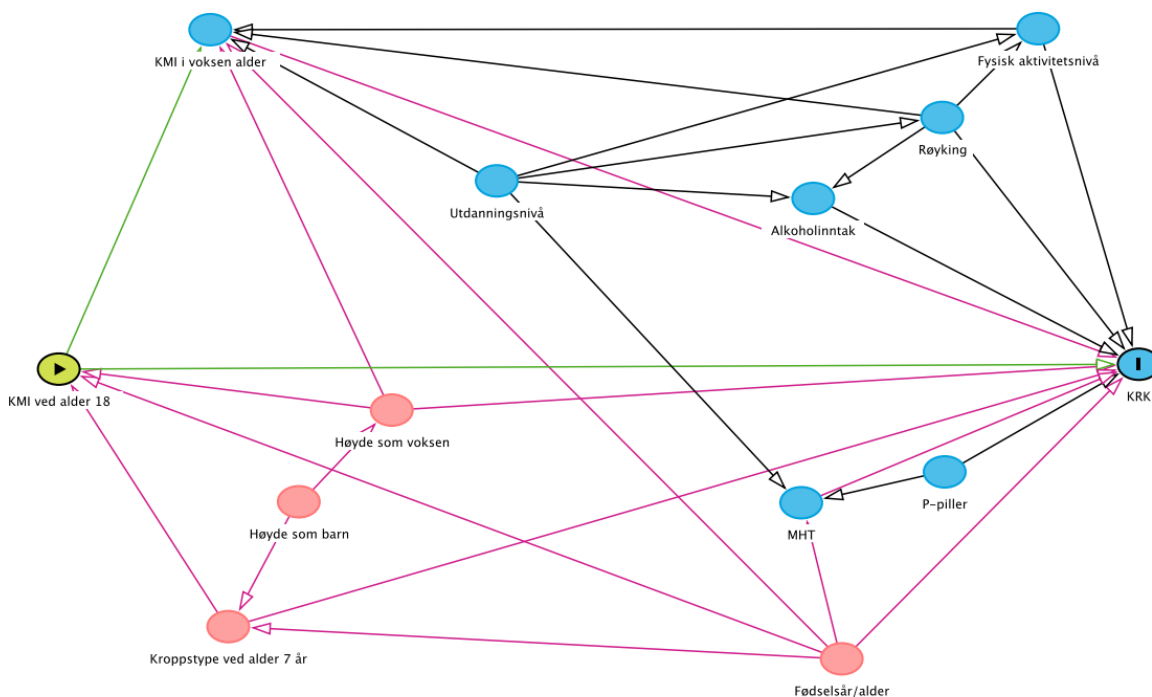
Når det gjelder hormontilskudd, tenkes det at de som har bruk p-piller tidligere, med større sannsynlighet vil bruke MHT (51). Dessuten reduserer inntak av p-piller risikoen for KRK. National Cancer Institute (NCI) (52) oppgir at bruk av p-piller reduserer risikoen med 15-20%. Også MHT reduserer risikoen for KRK, ifølge en studie av Rennert et al. reduseres risiko med 63% hos postmenopausale kvinner. MHT fører også til en reduksjon i KMI hos postmenopausale kvinner ifølge Sayegh et al. (53). Dette visualiseres i DAGen med piler fra p-piller til MHT og KRK, samt en pil fra MHT til KRK.

For sammenhengen mellom KMI ved alder 18 år og KRK senere i livet ble det gjort lignende antagelser (figur 3).

Ifølge grafen for kroppstype ved alder 7 år og KRK skulle det i den statistiske analysen tas høyde for fødselsår/alder og høyde som voksen for å unngå konfundering. For sammenhengen mellom KMI ved alder 18 år og KRK skulle det justeres for fødselsår/alder, høyde som voksen og kroppstype ved alder 7 år.



Figur 2 DAG for sammenheng mellom kroppstype ved 7-årsalder og risiko for KHK



Figur 3 DAG for sammenheng mellom KMI ved 18-årsalder og risiko for KHK senere i livet

### 3.8 Statistisk analyse

De statistiske analysene ble gjort med Stata versjon 17. For å beskrive utvalget ble det brukt deskriptiv statistikk, i form av frekvens og prosentandel for grupperte variabler. Hvis en person hadde manglende verdier, ble vedkommende ekskludert. For å undersøke sammenhengen mellom kroppstype ved 7-årsalder, KMI ved 18-årsalder og KKK-risiko, ble det brukt cox regresjon for å estimere HR med 95% KI. Ved undersøkelse av sammenhengen mellom kroppstype ved alder 7 år og KKK ble det laget en ujustert modell og en modell hvor det ble justert for fødselsår/alder og høyde som voksen. I likhet ble det laget to modeller for sammenhengen mellom KMI ved alder 18 år og KKK; en ujustert og en modell som ble justert for fødselsår/alder, høyde som voksen og kroppstype ved alder 7 år. Ellers ble linearitet testet både i analysene for kroppstype ved 7-årsalder og KKK, og KMI ved 18-årsalder og KKK. Dette ble gjort ved å bruke kroppstype ved alder 7 år og KMI ved alder 18 år som kontinuerlige variabler, istedenfor grupperte variabler.



## 4 Resultater

### 4.1 Studiekarakteristikk

Etter ekskludering var det 142 544 kvinner igjen i studieutvalget, som alle hadde oppgitt informasjon om kroppstype ved 7-årsalder og KMI ved 18-årsalder. Blant de inkluderte hadde flesteparten normal kroppstype (64,7%), etterfulgt av tynn kroppstype (18,9%), tykk/veldig tykk kroppstype samlet (11,3%) og til slutt veldig tynn kroppstype (5,2%) (tabell 3).

Kvinnene med tykk/veldig tykk kroppstype hadde sammenlignet med de andre kategoriene større grad av overvekt og fedme både ved 18-årsalder og ved inngang til studien. De hadde høyere alder ved inngang til studien, lavere angitt høyde og en større del med laveste utdanningsnivå. Videre hadde kvinnene et lavere fysisk aktivitetsnivå, en høyere andel tidligere og nåværende røykere, men et lavere angitt gjennomsnittlig alkoholinntak i forhold til de andre kategoriene. Ellers var det lavere prosentdel med noen gang-bruk av p-piller, men høyere andel med noen gang-bruk av MHT i menopause.

Karakteristikk for studieutvalget til KMI ved alder 18 år finnes i tabell 4. Kort fortalt, var det i stor grad like funn for de med KMI tilsvarende overvekt og fedme ved alder 18 år, som for de med tykk/veldig tykk kroppsform ved alder 7 år. Det som skilte utvalget var blant annet at de med overvekt og fedme ved alder 18 år hadde mindre grad av fedme ved inngang til studien, enn de med tykk/veldig tykk kroppsform ved alder 7 år. Videre var det enda flere med høyeste alder blant de med fedme ved 18-årsalder, større grad av lavt utdanningsnivå blant både de med overvekt og fedme, samt større andel med lavt oppgitt daglig alkoholinntak, enn de med tykk/veldig tykk kroppsform ved 7-årsalder.

Tabell 2 Karakteristikk for studieutvalg til kroppstype ved alder 7 år

	Kroppstype ved alder 7 år (n = 142 544)				
	Veldig tynn	Tynn	Normal	Tykk/veldig tykk	Missing, n
<b>Antall deltakere, n (%)</b>	7 357 (5,2)	26 894 (18,9)	92 209 (64,7)	16 084 (11,3)	
<b>KRK, n (%)</b>	187 (0,1)	632 (0,4)	2 165 (1,5)	410 (0,3)	
<b>Aldersgrupper (år), %</b>					
34-39	19,0	19,0	13,5	11,1	
40-44	15,9	15,6	11,2	8,8	
45-49	24,9	24,1	22,1	20,2	
50-54	17,5	18,3	22,7	24,5	
55-59	12,8	13,2	18,0	20,8	
60-64	7,1	7,1	9,5	11,7	
65-70	2,7	2,8	2,9	3,0	
<b>KMI ved alder 18 år (kg/m<sup>2</sup>), %</b>					
<18,5	46,7	30,2	11,5	6,4	
18,5-<25	52,1	68,3	83,8	75,3	
25-<30	1,0	1,3	3,7	15,3	
≥30	0,2	0,3	0,9	2,9	
<b>KMI ved inngang til studie (kg/m<sup>2</sup>), %</b>					1 171
<18,5	7,2	6,0	0,8	0,4	
18,5-<25	67,6	74,4	67,4	17,4	
25-<30	20,1	16,2	27,1	42,5	
≥30	5,1	3,4	4,7	39,7	
<b>Høyde ved inngang til studie (cm), %</b>					
Lav (145-163)	31,0	29,0	31,5	34,0	
Middels (164-168)	32,0	33,1	35,6	34,3	
Høy (169-180)	37,0	37,9	32,9	31,7	
<b>Fysisk aktivitetsnivå, %</b>					9 690
Lavt	16,9	12,1	10,8	19,8	
Moderat	66,8	69,7	70,4	67,7	
Høyt	16,3	18,2	18,8	12,5	
<b>Utdanning (år), %</b>					6 566
≤9	23,3	22,0	21,9	27,4	
10-12	34,6	33,6	34,2	35,9	
13-16	27,5	28,5	28,2	24,9	
≥17	14,6	15,9	15,7	11,8	
<b>Røykestatus</b>					1 697
Aldri	34,3	36,4	34,5	30,9	
Tidligere	34,6	33,0	35,3	36,8	
Nåværende	31,1	30,5	30,2	32,3	
<b>Alkoholinntak (g/dag), n (%)</b>					
Lavt (<0,93)	34,4	34,1	31,9	38,5	
Moderat (0,93-<3,60)	33,8	32,8	33,4	34,3	
Høyt (≥3,60)	31,8	33,1	34,7	27,3	
<b>Bruk av hormonpreparater i menopause, %</b>					2 148
Aldri	77,1	78,1	73,6	71,9	
Noen gang	22,9	21,9	26,4	28,1	
<b>Bruk av p-piller, %</b>					4 751
Aldri	36,8	39,9	43,4	47,3	
Noen gang	63,2	60,1	56,6	52,7	

Tabell 3 Karakteristikk for studieutvalget til KMI ved alder 18 år

	KMI ved alder 18 år (n = 142 544)				
	<18,5 kg/m <sup>2</sup>	18,5-<25 kg/m <sup>2</sup>	25-<30 kg/m <sup>2</sup>	≥30 kg/m <sup>2</sup>	Missing, n
<b>Antall deltakere, n (%)</b>	23 241 (16,3)	111 622 (78,3)	6 308 (4,4)	1 373 (1,0)	
<b>KRK, n (%)</b>	482 (0,3)	2 671 (1,9)	188 (0,1)	53 (0,04)	
<b>Aldersgrupper (år), %</b>					
34-39	16,3	14,4	13,5	6,8	
40-44	11,9	12,1	11,8	5,2	
45-49	22,2	22,4	23,2	17,4	
50-54	24,7	21,3	20,7	23,7	
55-59	16,2	17,3	17,4	18,2	
60-64	7,0	9,6	9,6	12,6	
65-70	1,8	2,9	3,7	16,0	
<b>Kroppstype ved alder 7 år, %</b>					
Veldig tynn	14,8	3,4	1,2	1,2	
Tynn	34,9	16,4	5,4	5,7	
Normal	45,8	69,3	54,3	59,0	
Tykk/veldig tykk	4,5	10,9	39,1	34,2	
<b>KMI ved inngang til studie (kg/m<sup>2</sup>), %</b>					1 171
<18,5	6,4	1,3	0,5	1,0	
18,5-<25	75,3	62,4	51,2	56,5	
25-<30	15,4	28,3	46,1	40,9	
≥30	2,9	7,9	2,2	1,6	
<b>Høyde ved inngang til studie (cm), %</b>					
Lav (145-163)	24,8	32,2	38,4	40,0	
Middels (164-168)	39,8	33,8	33,9	33,7	
Høy (169-180)	35,4	34,0	27,7	26,3	
<b>Fysisk aktivitetsnivå, %</b>					9 690
Lavt	12,9	12,0	14,8	17,0	
Moderat	68,6	70,2	67,8	65,2	
Høyt	18,5	17,7	17,4	17,8	
<b>Utdanning (år), %</b>					6 566
≤9	20,7	22,3	32,8	39,6	
10-12	36,2	34,0	32,7	34,0	
13-16	28,4	28,1	22,9	18,8	
≥17	14,7	15,6	11,5	7,5	
<b>Røykestatus</b>					1 697
Aldri	32,8	35,1	29,8	33,2	
Tidligere	35,9	34,9	33,5	28,8	
Nåværende	31,3	30,0	36,7	38,0	
<b>Alkoholinntak (g/dag), n (%)</b>					
Lavt (<0,93)	35,8	32,8	45,0	46,3	
Moderat (0,93-<3,60)	38,4	33,4	32,5	33,0	
Høyt (≥3,60)	25,8	33,7	22,5	20,7	
<b>Bruk av hormonpreparater i menopause, %</b>					2 148
Aldri	72,8	74,6	77,7	72,1	
Noen gang	27,2	25,4	22,3	27,9	
<b>Bruk av p-piller, %</b>					4 751
Aldri	37,4	43,2	51,2	61,8	
Noen gang	62,6	56,8	48,8	38,2	

#### 4.2 Kropstype ved 7 år og risiko for KRK senere i livet

I ujustert analyse (modell 1), ses ingen sammenhenger mellom veldig tynn (HR 1,06, 95% KI 0,92-1,24) eller tynn kroppsform (HR 0,97, 95% KI 0,89-1,06) og KRK senere i livet, sammenlignet med deltakere med normal kroppsform. For tykk/veldig tykk kroppsform ses en 12% økning i KRK-risiko (HR 1,12, 95% KI 1,01-1,25). Test for linearitet på tvers av kroppstyper var ikke signifikant (p-trend 0,234).

I fulljustert analyse (modell 2), der det har blitt tatt høyde for fødselsår/alder og høyde som voksen, finnes ingen sammenhenger for verken veldig tynn (HR 1,14, 95% KI 0,98-1,32), tynn (HR 1,03, 95% KI 0,95-1,13) eller tykk/veldig tykk kroppsform (HR 1,09, 95% KI 0,98-1,21) og utvikling av KRK, sammenlignet med normal kroppsform. Test for linearitet var heller ikke her signifikant (p-trend 0,626)

#### 4.3 KMI ved 18 år og risiko for KRK senere i livet

I ujustert analyse (modell 1) ble det funnet en 27% risikoøkning for utvikling av KRK ved overvekt (HR 1,27, 95% KI 1,09-1,47), sammenlignet med de med normalvekt. Videre ble det også funnet en 70% økning i risiko for utvikling av KRK for de med fedme (HR 1,70, 95% KI 1,29-2,22), sammenlignet med de med normal vekt. Mellom undervekt og KRK-risiko ble det funnet en invers sammenheng (HR 0,87, 95% 0,79-0,96), sammenlignet med de med normalvekt. Test for linearitet var signifikant (p-trend <0,001).

I fulljustert analyse (modell 2), der det ble justert for fødselsår/alder, høyde som voksen og kroppstype ved 7-årsalder, ble det observert 26% KRK-risiko ved overvekt (HR 1,26, 95% KI 1,08-1,47), sammenlignet med normalvekt. Videre ble det funnet en tendens til økning for utvikling av KRK hos de med fedme (HR 1,28, 95% KI 0,97-1,69), sammenlignet med de med normalvekt, men den var ikke signifikant. Også her ble det funnet en invers sammenheng mellom undervekt og risiko for KRK (HR 0,86, 95% KI 0,78-0,96). Test for linearitet var signifikant (p-trend <0,001).

Tabell 4 Ujusterte og fulljusterte HR og 95% KI for sammenhenger mellom kroppstype ved alder 7 år, KMI ved alder 18 år og risiko for KRK

	Modell 1 - ujustert				Modell 2 – justert for konfunderende faktorer			
	KRK-tilfeller/ totalt antall	HR	95% KI	P-trend	KRK-tilfeller/ totalt antall	HR	95% KI	P-trend
<b>Kroppstype ved alder 7 år</b>				0,234				0,626
Veldig tynn	187/7 170	1,06	0,92-1,24		187/7 170	1,14	0,98-1,32	
Tynn	632/26 262	0,97	0,89-1,06		632/26 262	1,03	0,95-1,11	
Normal	2 165/90 044	1			2 165/90 044	1		
Tykk/veldig tykk	410/15 674	1,12	1,01-1,25		410/15 674	1,09	0,98-1,21	
<b>KMI ved alder 18 år</b>				<0,001				<0,001
<18,5	482/22 759	0,87	0,79-0,96		482/22 759	0,86	0,78-0,96	
18,5-<25	2 671/108 951	1			2 671/108 951	1		
25-<30	188/6 120	1,27	1,09-1,47		188/6 120	1,23	1,08-1,47	
≥30	53/1 320	1,70	1,29-2,22		53/1 320	1,28	0,97-1,69	

## 5 Diskusjon

I denne oppgaven er sammenhengen mellom kroppstype ved alder 7 år, KMI ved 18-årsalder og risiko for KRK senere i livet undersøkt. For kroppstype ved 7-årsalder ble det ikke funnet noen sammenheng mellom en tykkere kroppstype og økt risiko for utvikling av KRK, sammenlignet med de med normal kroppstype. Risikoen for KRK økte heller ikke med økende kroppstype, hvilket tyder på at det ikke var noen lineær trend. Dermed kan man ikke fastslå at en tykkere kroppstype i barnealder er en risikofaktor for utvikling av KRK senere i livet.

Videre ble det funnet 23% økt risiko for KRK for de med overvekt ved alder 18 år, sammenlignet med normalvektige. Det ble også observert en tendens til økt risiko for de med fedme ved alder 18 år i henhold til KRK-insidens, men denne var ikke signifikant. Derimot var det en signifikant lineær trend, som likevel tyder på at risiko for KRK øker ved økende KMI. Ut ifra dette kan det virke som at overvekt/fedme som ung voksen er en risikofaktor for KRK senere i livet.

### 5.1 Kroppstype ved alder 7 år

Etttersom at det ikke ble funnet noen sammenheng mellom tykk/veldig tykk kroppsform ved 7-årsalder og risiko for KRK (modell 2), eller noen økning i KRK-risiko ved økende kroppstype, er det ikke mulig ut ifra denne studien å si at en tykkere kroppstype ved 7-årsalder er en risikofaktor for KRK senere i livet.

Få andre studier har undersøkt sammenhengen mellom tykk kroppstype/overvekt og KRK-risiko senere i livet (37, 38, 54-56). Bare en studie (55) hadde samme utfall som denne oppgaven, altså KRK, mens andre studier enten hadde bare kolonkreft (37, 56), eller kolon- og rektalkreft separat (38, 54). Dermed er det vanskelig å sammenligne resultatene i studiene med denne oppgaven.

I likhet med observasjonene gjort i den justerte analysen (modell 2) i denne oppgaven, ble det heller ikke funnet sammenheng mellom overvekt som barn og risiko i den ene studien (55) med KRK som utfall. Derimot observert tre av studiene (37, 38, 54) sammenhenger mellom overvekt som barn og økt risiko for kolonkreft, mens en studie (56) ikke fant noen sammenheng. Ellers ble det ikke funnet noen sammenhenger mellom overvekt som barn og rektalkreft i de to studiene som undersøkte det (38, 54). Altså var det nokså varierende resultater.

En mulig forklaring kan være at overvekt som barn er en risikofaktor for kolonkreft, men ikke for rektalkreft. I de to studiene (38, 54) som undersøkte sammenheng mellom overvekt som barn og risiko for kolon- og rektalkreft hver for seg, ble det ikke funnet noen sammenheng for rektalkreft, men for kolonkreft. Hos voksne er det funnet sterkere sammenheng mellom overvekt og kolonkreft, enn overvekt og rektalkreft (57, 58). Altså kan det tenkes at man hadde fått andre resultater ved å ikke bruke KRK som utfall, men heller hatt kolon- og rektalkreft separat.

En annen forklaring kan være at skilnadene skyldes forskjell i KRK-risiko blant gutter og jenter. En studie (56) har et utvalg bestående av jenter, to av gutter (37, 54), mens de to siste både har gutter og jenter (38, 55). Studien (56) med et studieutvalg bestående av jenter fant ingen sammenheng mellom overvekt og risiko for kolonkreft, mens begge studiene (37, 54) med gutter som studieutvalg fant sammenhenger for overvekt og kolonkreft. Ellers ble det observert sammenheng mellom overvekt og kolonkreft i ene studien (38) med både gutter og jenter i studieutvalget, men ingen sammenheng i den andre (55). I studier hvor overvekt hos voksne og KRK-risiko har blitt undersøkt, er det beskrevet sterkere sammenhenger for menn, enn kvinner (57, 58). Dette kan være med på å beskrive hvorfor det ikke ble funnet noen sammenheng mellom 7-årige jenter og KRK-risiko i denne oppgaven.

Videre er det benyttet ulike eksponeringsmål for overvekt i studiene. Tre studier (37, 54, 55) brukte KMI for å definere overvekt, en brukte KMI z-skår (38) og den siste (56) brukte kroppstype, i form av Stunkards figurskala. I tillegg til ulike eksponeringsmål for overvekt, er det også forskjell i hvordan studiene har innhentet informasjon om vekt og høyde/kroppform. Fire studier (37, 38, 54, 55) studiene hadde målte verdier for vekt og høyde, mens siste studie (56), i likhet med denne oppgaven, benyttet selvrapporterte data for kroppstype. Deltakerne i sistnevnte studien (56) oppga gjenkalt kroppform ved 7-årsalder, mens gjennomsnittsalder ved inngang til studien var omkring 55 år. Altså måtte deltakerne huske egen kroppform i gjennomsnitt 48 år tilbake i tid. Ved bruk av selvrapporterte data, hvor i tillegg deltakere må huske egen kroppstype tilbake i tid, tenkes det at det er en risiko for selvrapporтерings.

Et siste poeng er at det er ulikheter i justering for konfunderende faktorer. En studie (56) justerte ikke for noe. Tre studier (54-56) justerte for fødselsår/alder, en (37) for utdanningsnivå, en (54) for fødselsland og en (55) for kjønn. Med dette i minne, kan det stilles spørsmål ved hvor pålitelige resultatene er i studien (38) som ikke justerte for noe, og

studien som ikke justerte for fødselsår/alder (37). Resultatene i disse kan være påvirket av konfunderende faktorer, spesielt fødselsår/alder, som er en etablert risikofaktor for KRK.

Alt i alt var det få studier å finne som undersøkte sammenhengen mellom overvekt hos barn og risiko for KRK senere i livet. Ettersom at resultatene varierte betydelig, er det vanskelig å si om eksisterende litteratur tyder på at overvekt som barn er en risikofaktor for KRK.

Derimot kan man si at resultatene i denne oppgaven tyder på at det ikke er en risikofaktor. I tillegg var sammenligningsgrunnlaget tynt, da det var en del forskjeller mellom denne oppgaven og andre studier, deriblant i utfall, eksponeringsmål, kjønn på deltakere og justering for konfunderende faktorer. For å avgjøre om en tykkere kroppstype/overvekt er en risikofaktor for KRK senere i livet, er det viktig med mer forskning som belyser problemstillingen.

## 5.2 KMI ved alder 18 år

I den ujusterte analysen (modell 1) ble det observert 27% økt risiko for KRK hos de med overvekt ved 18 alder år, sammenlignet med normalvektige. For de med fedme i samme alder var risikoøkning 70%, i forhold til de med normal vekt. I tillegg ble det sett en invers sammenheng mellom undervekt ved 18 år og risiko for KRK, sammenlignet med normal vektige. Etter justering for høyde som voksen, høyde som voksen og kroppstype ved alder 7 år (modell 2), var risikoøkning 23% for de med overvekt. Derimot var ikke lenger risikoøkningen for fedme lenger signifikant. Årsaken til dette kan være at antallet insidente tilfeller av KRK (53 tilfeller) var lav i fedmegruppen. Ellers var det ennå en invers sammenheng mellom de med undervekt og risiko for KRK. I begge modellene ble det sett en lineær trend på tvers av KMI-grupper. Dette tyder på at økende KMI øker KRK-risikoen, til tross for at estimatet for fedmegruppen ikke var signifikant. Ellers kan det være verdt å nevne KMI i voksen alder var en mediator for KMI ved 18-årsalder. Altså kan en del av assosiasjonen mellom KMI ved 18-årsalder og KRK-risiko, forklares av at mange av de som hadde høy KMI ved alder 18 år også hadde høy KMI som voksen.

Andre kohortstudier (35, 36, 39, 56, 59-62) som har undersøkt sammenhengen mellom overvekt/fedme hos unge kvinner (<30 år) og KRK-risiko, har i stor grad fått andre resultater enn denne oppgaven. Av studiene rapporterte tre (39, 60, 62) signifikante sammenhenger mellom overvekt/fedme og KRK-risiko hos unge kvinner, mens fem studier (35, 36, 56, 59, 61) ikke fant noen sammenheng.



Blant studiene som rapporterte signifikante sammenhenger, var det benyttet ulike utfall. I den ene (62) ble det funnet 60% økt risiko for KRK hos kvinner med fedme, men det ble ikke funnet noen økt risiko for KRK ved overvekt. Dette i motsetning til denne oppgaven, hvor det ble funnet signifikant økt risiko for KRK ved overvekt, men ikke ved fedme, til tross for at det ble sett en lineær trend. Den andre studien (39) benyttet kolon- og rektalkreft separat som utfall, istedenfor KRK. Det ble funnet en signifikant økt risiko på 55% for kolonkreft ved overvekt, mens det ikke ble funnet noen signifikant sammenheng ved fedme. For rektalkreft ble det verken funnet sammenheng ved overvekt eller fedme. Den siste studien benyttet KRK, samt proksimal- og distal KRK, som utfall. Det ble rapportert 30% økt risiko for distal KRK ved overvekt, men ikke ved fedme. For KRK og proksimal KRK ble det ikke observert noen sammenhenger for verken overvekt eller fedme.

En årsak til at flesteparten av andre kohortstudier har fått andre resultater enn denne oppgaven kan være antall insidente tilfeller av KRK og kohortstørrelse. De tre studiene, som i likhet med denne oppgaven rapporterte signifikante sammenhenger, hadde henholdsvis 3 348 (39), 2 100 (62) og 1 464 (60) insidente tilfeller av KRK, mens studieutvalgene bestod av 1 794 570 (39), 1 097 771 (62) og 399 941 (60) personer respektivt. Dette er relativt sammenlignbart med denne oppgaven, som hadde 3 394 insidente tilfeller av KRK og et studieutvalg på 142 544 kvinner. Blant studiene som ikke rapporterte signifikante sammenhenger for kvinner, var det kun en studie (61) med >1 000 insidente tilfeller. Den aktuelle studien hadde 4 067 insidente tilfeller av KRK, mens kohorten bestod av 273 679 personer. Ellers hadde tre av de andre studiene (36, 56, 59) <300 insidente tilfeller av KRK, mens siste (35) hadde 569 tilfeller av KRK. Studieutvalgene varierte fra rundt 12 000-65 000. Det kan hende at mange enkeltstudier ikke har nødvendig statistisk styrke for å observere en sammenheng, grunnet få KRK-tilfeller og små studieutvalg. Dette underbygges ved at det i to av metaanalysene (29, 30) under «1.3 Overvekt/fedme i ung alder og KRK-risiko – eksisterende litteratur» ble funnet signifikant økt risiko for KRK ved overvekt/fedme hos unge kvinner.

Videre kan en annen forklaring være at det er justert for ulike konfunderende faktorer. De fleste studiene har justert for fødselsår/alder (39, 56, 59-62) og røyking (35, 36, 59-62). Flere studier justerte også for etnisitet/fødselsland (35, 39, 60, 61), alkoholinntak (35, 59-62), høyde (35, 36, 59, 62) og fysisk aktivitetsnivå (59-62). Noen mindre vanlige justeringer var

utdanningsnivå (35, 59, 61), inntak av rødt/prosessert/frosset kjøtt (35, 60, 62), inntak av fett (35, 60), totalt daglig energiinntak (35, 60), inntak av frukt og grønnsaker (35, 60), kjønn (36, 39), folatinntak (60, 62), og bruk av hormontilskudd etter menopause (60, 62). Ellers var det også noen studier som justerte for variabler ingen andre studier hadde. En amerikansk studie (62) justerte for KMI i voksen alder, tidligere KRK hos foreldre/søsken, tidligere utført sigmoido- eller endoskopi, multivitaminbruk, kalsiuminntak, vitamin D-inntak og bruk av acetylsalisylsyre. En annen amerikansk studie (60) justerte for alder ved menopause, bruk av p-piller, selvrappoert diabetes mellitus og inntak av vitamin E. Ellers justerte en britisk studie (36) for fars sosiale klasse og diastolisk blodtrykk, en israelsk studie (39) for sosioøkonomisk status, og en siste amerikansk studie (59) for prosentvis vektforandring fra 25-årsalder til studiestart.

For å oppsummere, ble det i flesteparten av andre kohortstudier (35, 36, 56, 59, 61), som har undersøkt sammenhengen mellom overvekt/fedme hos unge kvinner (<30 år) og KRK-risiko, ikke funnet noen sammenheng. Derimot er studiene (39, 60, 62) som har funnet sammenheng blant de med flest insidente tilfeller av KRK og størst studieutvalg.

### 5.3 Styrker

Hovedstyrken til oppgaven er at NOWAC, som tidligere nevnt, er en nasjonalt representativ, populasjonsbasert prospektiv kohortstudie. Deltakere er kvinner i alderen 30-70 år, som ble tilfeldig utvalgt fra Folkeregisteret i perioden 1991-2007. Ettersom at kvinnene er tilfeldig utvalgt fra Folkehelseregisteret, er det nærliggende å anta at det er middelaldrende kvinner fra hele landet. Dette reduserer risikoen for seleksjonsbias.

Videre er det et relativt stort studieutvalg, bestående av 142 544 kvinner etter ekskludering. Oppfølgingstid varierte fra 13-29 år. I løpet av denne perioden var det totalt 3 394 insidente tilfeller av KRK, noe som er høyt sammenlignet med liknende studier.

Alle de 142 544 kvinnene har svart på spørsmål om kroppsfasong ved alder 7 år, samt kroppsvekt og høyde ved alder 18 år. I tillegg har store deler av deltakerne besvart grundige spørreskjemaer, som har gjort det mulig å justere for konfunderende faktorer.

En annen styrke er at ekstern validitet er vurdert til å være tilfredsstillende i studien, som vist av Lund et al (43). Andre studier (44, 45) har sett på validitet for selvrappoerte data om

høyde, vekt og aktivitetsnivå, der det har blitt konkludert med at den er tilfredsstillende for de nevnte variablene.

#### 5.4 Svakheter

Samtidig har oppgaven flere svakheter. Kanskje den største svakheten er at variabler for inntak av enkelte matvarer/næringsstoffer ikke ble tatt med, og at man dermed ikke kunne justere for dem ved statistisk analyse. Årsaken til at disse ikke ble tatt med er todelt. I utgangspunktet hadde det vært ønskelig å ha med følgende variabler; inntak av rødt og prosessert kjøtt, totalt daglig energiinntak, totalt daglig kalsiuminntak, og totalt daglig fiberinntak. Dessverre manglet data for 66,7% for førstnevnte variabel, og 65,8% for de resterende tre variablene. Ved å justere for dette ved statistisk analyse, fryktet man for at mange av kvinnene med KRK ville bli ekskludert fra analysen, og dermed at resultatene ville bli mindre pålitelige. Den andre årsaken var at variablene omhandlet kosthold i voksen alder, mens det interessante ville vært kosthold som barn, ettersom at det antas at det er dette som påvirker kroppstype ved 7-årsalder. Altså måtte man antatt at det er en sterk sammenheng mellom inntak av disse matvarene/næringsstoffene som barn og inntak som voksen, som er noe tvilsomt.

Videre var data angående kroppstype ved 7-årsalder, vekt ved 18-årsalder, nåværende vekt og nåværende høyde selvrapporterte. Dermed er det risiko for selvrappoteringsbias. Skeie et al (44) beskrev funn av underrapportering av vekt, spesielt hos kvinner med fedme. Til tross for dette ble det konkludert med at intern validitet for variablene likevel var tilfredsstillende.

## 6 Konklusjon

Det ble ikke funnet noen signifikant sammenheng mellom kroppstype ved 7-årsalder hos jenter og risiko for KKK for senere i livet. Derimot ble det funnet sammenheng mellom overvekt ved 18-årsalder hos kvinner og KKK-risiko, men ikke ved fedme. Likevel ble det funnet en signifikant lineær trend. En økning i KMI ved 18-årsalder, førte til økt KKK-risiko.

## Kilder

1. WCRF. Colorectal Cancer WCRF2018 [cited 2023 23.03.23]. Available from: <https://www.wcrf.org/wp-content/uploads/2021/02/Colorectal-cancer-report.pdf>.
2. WHO. Obesity and overweight 2021 [updated 09.06.21; cited 2023 17.03.23]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
3. Hjelmesæth J. Overvekt og fedme Norsk elektronisk legehåndbok2023 [updated 13.02.23; cited 2023 16.03.23]. Available from: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/endokrinologi/tilstander-og-sykdommer/overvekt/overvekt>.
4. Stunkard AJ, Sørensen T, Schulsinger F. Use of the Danish Adoption Register for the study of obesity and thinness. Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis. 1983;60:115-20.
5. WHO. BMI-for-age (5-19 years) 2023 [cited 2023 10.05.23]. Available from: <https://www.who.int/tools/growth-reference-data-for-5to19-years/indicators/bmi-for-age>.
6. Helsedirektoratet. Nasjonale faglige retningslinjer for primærhelsetjenesten. Forebygging og behandling av overvekt hos barn og unge: Helsedirektoratet; 2010 [cited 2021 04.10.21]. Available from: [https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/forebygging-utredning-og-behandling-av-overvekt-og-fedme-hos-barn-og-unge/Forebygging,%20utredning%20og%20behandling%20av%20overvekt%20og%20fedme%20hos%20barn%20og%20unge%20%E2%80%93%20Nasjonal%20faglig%20retningslinje.pdf/\\_attachment/inline/4f5ecadd-82dd-49cf-9db9-4e5d818b3c15:6a50fcb2fa16e3628ea241a92821aeab40716ef/Forebygging,%20utredning%20og%20behandling%20av%20overvekt%20og%20fedme%20hos%20barn%20og%20unge%20%E2%80%93%20Nasjonal%20faglig%20retningslinje.pdf](https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/forebygging-utredning-og-behandling-av-overvekt-og-fedme-hos-barn-og-unge/Forebygging,%20utredning%20og%20behandling%20av%20overvekt%20og%20fedme%20hos%20barn%20og%20unge%20%E2%80%93%20Nasjonal%20faglig%20retningslinje.pdf/_attachment/inline/4f5ecadd-82dd-49cf-9db9-4e5d818b3c15:6a50fcb2fa16e3628ea241a92821aeab40716ef/Forebygging,%20utredning%20og%20behandling%20av%20overvekt%20og%20fedme%20hos%20barn%20og%20unge%20%E2%80%93%20Nasjonal%20faglig%20retningslinje.pdf).
7. Coppola D. Prevalence of overweight worldwide 1975-2016: Statista; 2022 [updated 10.05.22; cited 2023 09.05.23]. Available from: <https://www.statista.com/statistics/1094223/overweight-prevalence-worldwide/>.
8. WHO. Prevalence of obesity among adults, BMI  $\geq$  30 (crude estimate) (%) 2017 [updated 22.09.17; cited 2023 09.05.23]. Available from: [https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/prevalence-of-obesity-among-adults-bmi-=-30-\(crude-estimate\)-\(-\)](https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/prevalence-of-obesity-among-adults-bmi-=-30-(crude-estimate)-(-)).
9. Abel MH, Totland TH. Resultater av Den nasjonale folkehelseundersøkelsen 2020. 2021.
10. Folkehelseinstituttet. Helsetilstanden i Norge 2018 [Rapport]. Folkehelse rapporten: Folkehelseinstituttet; 2018 [cited 2023 09.05.23]. Available from: <https://www.fhi.no/publ/2018/fhr-2018/>.
11. Meyer HE. Overvekt og fedme i Noreg 2017 [updated 31.08.22; cited 2023 10.05.23]. Available from: <https://www.fhi.no/nettpub/hin/ikke-smittsomme/overvekt-og-fedme/?term=&h=1>.
12. Holck P. Tykkertarmen Store norske leksikon: Store norske leksikon; 2021 [updated 30.06.21; cited 2023 17.03.23]. Available from: <https://sml.snl.no/tykkertarmen>.
13. Karunaharamoorthy A. Colon 2023 [updated 21.02.23; cited 2023 24.03.23]. Available from: <https://www.kenhub.com/en/library/anatomy/the-colon>.
14. UICC. GLOBOCAN 2020: New Global Cancer Data 2020 [updated 06.03.23; cited 2023 17.03.23]. Available from: <https://www.uicc.org/news/globocan-2020-new-global-cancer-data>.
15. IARC. COLON 2020 [cited 2023 17.03.23]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/8-Colon-fact-sheet.pdf>.
16. Xi Y, Xu P. Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040. Transl Oncol. 2021;14(10):101174.

17. Macrae FA. Colorectal cancer: Epidemiology, risk factors, and protective factors Uptodate2023 [updated 09.03.23; cited 2023 17.03.23]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/colorectal-cancer-epidemiology-risk-factors-and-protective-factors#H33>.
18. Krefregisteret. Nasjonalt kvalitetsregister for tykk- og endetarmskreft: Krefregisteret; 2021 [updated 23.09.21; cited 2023 17.03.23]. Available from: <https://www.krefregisteret.no/Registrene/Kvalitetsregistrene/Tykk-ogendetarmskreftregisteret/>.
19. Krefregisteret. Statistikkbank 2023 [cited 2023 09.05.23]. Available from: <https://sb.krefregisteret.no/>.
20. e-helse Df. 2022 Versjon 6.0.2 2022 [cited 2023 20.03.23]. Available from: <https://finnkode.ehelse.no/#icd10/0/0/0/2599129>.
21. Kjellmo Å, Drolsum A. Diagnostikk og stadieinndeling av kolorektal kreft. 2007;2023(2007;127:2824-8).
22. Barlindhaug SF. Kolorektalkreft 2023 [updated 15.03.23; cited 2023 21.03.23]. Available from: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/magetarm/tilstander-og-sykdommer/tykk-tarm/kolorektalkreft>.
23. Macrae FA, Parikh AR, Ricciardi R. Clinical presentation, diagnosis, and staging of colorectal cancer 2022 [updated 14.12.22; cited 2023 21.03.23]. Available from: [https://www.uptodate-com.mime.uit.no/contents/clinical-presentation-diagnosis-and-staging-of-colorectal-cancer?search=colorectal%20cancer&source=search\\_result&selectedTitle=2~150&usage\\_tye=default&display\\_rank=2](https://www.uptodate-com.mime.uit.no/contents/clinical-presentation-diagnosis-and-staging-of-colorectal-cancer?search=colorectal%20cancer&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_tye=default&display_rank=2).
24. Helsedirektoratet. Tykk- og endetarmskreft - pakkeforløp: Helsedirektoratet; 2014 [updated 29.04.22. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/nasjonale-forlop/tykk-og-endetarmskreft>.
25. Klepp O, Olsen TK. Kreftbehandling 2021 [updated 01.10.21; cited 2023 29.03.23]. Available from: <https://sml.snl.no/kreftbehandling>.
26. WRCF. Colorectal Cancer WRCF2018 [cited 2023 23.03.23]. Available from: <https://www.wcrf.org/wp-content/uploads/2021/02/Colorectal-cancer-report.pdf>.
27. Krefregisteret. Tykk- og endetarmskreft 2022 [cited 2023 12.04.23]. Available from: <https://www.krefregisteret.no/Temasider/kreftformer/Tykk--og-endetarmskreft/>.
28. Nieminen U, Färkkilä M. Malignancies in inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol. 2015;50(1):81-9.
29. Hidayat K, Yang CM, Shi BM. Body fatness at an early age and risk of colorectal cancer. Int J Cancer. 2018;142(4):729-40.
30. Garcia H, Song M. Early-life obesity and adulthood colorectal cancer risk: a meta-analysis. Rev Panam Salud Publica. 2019;43:e3.
31. Lei X, Song S, Li X, Geng C, Wang C. Excessive Body Fat at a Young Age Increases the Risk of Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrition and Cancer. 2021;73(9):1601-12.
32. Itzkowitz SH, Potack J. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease (Ninth Edition). Ninth ed2010.
33. Nguyen LH, Goel A, Chung DC. Pathways of Colorectal Carcinogenesis. Gastroenterology. 2020;158(2):291-302.
34. Ye P, Xi Y, Huang Z, Xu P. Linking Obesity with Colorectal Cancer: Epidemiology and Mechanistic Insights. Cancers (Basel). 2020;12(6).

35. Bassett JK, Severi G, English DR, Baglietto L, Krishnan K, Hopper JL, et al. Body size, weight change, and risk of colon cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(11):2978-86.
36. Burton A, Martin R, Galobardes B, Davey Smith G, Jeffreys M. Young adulthood body mass index and risk of cancer in later adulthood: historical cohort study. *Cancer Causes Control*. 2010;21(12):2069-77.
37. Jensen BW, Bjerregaard LG, Angquist L, Gogenur I, Renehan AG, Osler M, et al. Change in weight status from childhood to early adulthood and late adulthood risk of colon cancer in men: a population-based cohort study. *Int J Obes (Lond)*. 2018;42(10):1797-803.
38. Jensen BW, Gamborg M, Gogenur I, Renehan AG, Sorensen TIA, Baker JL. Childhood body mass index and height in relation to site-specific risks of colorectal cancers in adult life. *Eur J Epidemiol*. 2017;32(12):1097-106.
39. Levi Z, Kark JD, Katz LH, Twig G, Derazne E, Tzur D, et al. Adolescent body mass index and risk of colon and rectal cancer in a cohort of 1.79 million Israeli men and women: A population-based study. *Cancer*. 2017;123(20):4022-30.
40. Wikipedia. Adipokines 2023 [updated 29.01.23; cited 2023 05.05.23]. Available from: <https://en.wikipedia.org/wiki/Adipokine>.
41. Dahlum S. Validitet 2021 [updated 09.03.21; cited 2023 27.03.23]. Available from: <https://snl.no/validitet>.
42. Pripp H. Validitet. *Tidsskriftet*. 2018(13).
43. Eiliv L, Merethe K, Tonje B, Anette H, Kjersti B, Elise E, et al. External validity in a population-based national prospective study – the Norwegian Women and Cancer Study (NOWAC). *Cancer Causes & Control*. 2003;14(10):1001-8.
44. Skeie G, Mode N, Henningsen M, Borch KB. Validity of self-reported body mass index among middle-aged participants in the Norwegian Women and Cancer study. *Clin Epidemiol*. 2015;7:313-23.
45. Borch KB, Ekelund U, Brage S, Lund E. Criterion validity of a 10-category scale for ranking physical activity in Norwegian women. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*. 2012;9(1):2.
46. Greenland S, Pearl J, Robins JM. Causal Diagrams for Epidemiologic Research. *Epidemiology*. 1999;10(1):37-48.
47. Barrett M. An introduction to Directed Acyclic Graphs 2023 [updated 17.03.23; cited 2023 25.04.23]. Available from: <https://cran.r-project.org/web/packages/ggdag/vignettes/intro-to-dags.html>.
48. Prader A, Largo RH, Molinari L, Issler C. Physical growth of Swiss children from birth to 20 years of age. First Zurich longitudinal study of growth and development. *Helv Paediatr Acta Suppl*. 1989;52:1-125.
49. Hermann S, Rohrmann S, Linseisen J, May AM, Kunst A, Besson H, et al. The association of education with body mass index and waist circumference in the EPIC-PANACEA study. *BMC Public Health*. 2011;11(1):169.
50. Piirtola M, Jelenkovic A, Latvala A, Sund R, Honda C, Inui F, et al. Association of current and former smoking with body mass index: A study of smoking discordant twin pairs from 21 twin cohorts. *PLOS ONE*. 2018;13(7):e0200140.
51. Hammar M, Brynhildsen J, Dabrosin L, Frisk J, Lindgren R, Nedstrand E, et al. Hormone replacement therapy and previous use of oral contraceptives among Swedish women. *Maturitas*. 1996;25(3):193-9.

52. NCI. Oral Contraceptives and Cancer Risk 2018 [updated 22.02.23; cited 2023 15.03.23]. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/hormones/oral-contraceptives-fact-sheet>.
53. Sayegh RA, Kelly L, Wurtman J, Deitch A, Chelmow D. Impact of hormone replacement therapy on the body mass and fat compositions of menopausal women: a cross-sectional study. *Menopause*. 1999;6(4):312-5.
54. Céline J, Ohlsson C, Bygdell M, Nethander M, Kindblom JM. Childhood Body Mass Index Is Associated with Risk of Adult Colon Cancer in Men: An Association Modulated by Pubertal Change in Body Mass Index. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2019;28(5):974-9.
55. Jeffreys M, Smith GD, Martin RM, Frankel S, Gunnell D. Childhood body mass index and later cancer risk: a 50-year follow-up of the Boyd Orr study. *Int J Cancer*. 2004;112(2):348-51.
56. Li J, Eriksson M, He W, Hall P, Czene K. Associations between childhood body size and seventeen adverse outcomes: analysis of 65,057 European women. *Sci Rep*. 2017;7(1):16917.
57. Larsson SC, Wolk A. Obesity and colon and rectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr*. 2007;86(3):556-65.
58. Ning Y, Wang L, Giovannucci EL. A quantitative analysis of body mass index and colorectal cancer: findings from 56 observational studies. *Obes Rev*. 2010;11(1):19-30.
59. Han X, Stevens J, Truesdale KP, Bradshaw PT, Kucharska-Newton A, Prizment AE, et al. Body mass index at early adulthood, subsequent weight change and cancer incidence and mortality. *Int J Cancer*. 2014;135(12):2900-9.
60. Oxentenko AS, Bardia A, Vierkant RA, Wang AH, Anderson KE, Campbell PT, et al. Body size and incident colorectal cancer: a prospective study of older women. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2010;3(12):1608-20.
61. Renehan AG, Flood A, Adams KF, Olden M, Hollenbeck AR, Cross AJ, et al. Body mass index at different adult ages, weight change, and colorectal cancer risk in the National Institutes of Health-AARP Cohort. *Am J Epidemiol*. 2012;176(12):1130-40.
62. Zhang X, Wu K, Giovannucci EL, Ma J, Colditz GA, Fuchs CS, et al. Early life body fatness and risk of colorectal cancer in u.s. Women and men-results from two large cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015;24(4):690-7.



