



SAHLGRENKA AKADEMIN

**50 år av Hemoglobinnivåer hos kvinnor i Kvinnoundersökningen
1968-1969 till 2016-2017**

**50 years of Hemoglobin Levels in Women in the Population Study
of Women in Gothenburg 1968-1969 to 2016-2017**

Examensarbete, 30 hp

Rebecca Runevad

Läkarprogrammet

Göteborg, Sverige 2019

Handledare: Dominique Hange

Institutionen för medicin

Innehåll

Abstract in English	3
Bakgrund	5
Introduktion	5
Anemi	6
Anemiutredning	6
Järnomsättning	8
Anemi i världen	9
Anemi hos kvinnor	9
Riskfaktorer för anemi	10
Vetenskaplig frågeställning	13
Material och metoder	14
Kvinnoundersökningen	14
Urval	14
Bortfall	15
Datainsamling	16
Variabler	16
Statistiska metoder	18
Etiska överväganden	18
Resultat	19
Hb-trender	19
Anemifrekvens	21
Förväxlingsfaktorer	22
ANOVA	24
Regressionsanalyser	24
Diskussion med slutsatser och betydelse	26
Anemi och Hb-värden	26
Förväxlingsfaktorer	27
Studiens styrkor och svagheter	28
Slutsatser och betydelse	30
Populärvetenskaplig sammanfattning	32
Tack	34
Referenser	35

Abstract in English

Degree Project, Programme in Medicine

Title: 50 years of Hemoglobin Levels in Women in the Population Study of Women in Gothenburg 1968-1969 to 2016-2017

Author: Rebecca Runevad

Year: 2019

Supervisor: Dominique Hange

Institution: Institution of Medicine, Gothenburg University

City: Gothenburg, Sweden

Introduction: Anemia is a global problem and women and children are the most affected.

The symptoms of anemia are for example tiredness, dyspnea and headache. Previous studies of trends of anemia over time have not been conclusive whether anemia has decreased or increased. Furthermore, it is hard to find studies of trends of anemia and hemoglobin (Hb) levels in women for the last decades.

Objective: To study trends of Hb and anemia in ten different cohorts of women aged 38 respectively 50 years old examined in 1968-69, 1980-81, 1992-93, 2004-05 and 2016-17.

Methods: The Population Study of Women in Gothenburg is a prospective observational study initiated in 1968. A representative sample of women were invited for a free health examination including inquiry of health and social situation, medical examination and blood samples. New women have been invited in 1980, 1992, 2004 and 2016. Participation rate have been 59-90%, n=2450.

Results: The relationship between birth year and Hb levels was U-formed with lowest values measured in the examination in 1992 for both 38- and 50-year-old women. This relationship remained after adjusting for confounders.

Conclusion: Depending on year of birth, the Hb levels have varied since the population study of women in Gothenburg started in 1968-69. In the future, it is important to continue to

observe trends of anemia and to find risk factors associated with this condition. The symptoms of anemia often have a negative impact on quality of life, therefore it is crucial to prevent anemia and thereby reduce suffering.

Key words: anemia, hemoglobin, women, population study

Bakgrund

Introduktion

Anemi, även kallat blodbrist i vardagligt tal, är ett globalt problem och ger stora effekter på hälsan. Vanliga symptom är trötthet, svimningskänsla, andfåddhet, yrsel, huvudvärk, sömnstörning, koncentrationssvårigheter och nedsatt livskvalitet. I Sverige är den vanligaste orsaken till anemi järnbrist. Järnbrist, även utan manifest anemi, kan ge symptom såsom nedsatt kognition, muskelsvaghet och myrkrypningar i benen (1). Symptomatologin vid anemi och järnbrist har en livskvalitetssänkande effekt, varför det är viktigt att uppmärksamma tillstånden och behandla dem adekvat (2). En sänkning av Hemoglobin (Hb) ger försämrad fysisk uthållighet och försämrad maximal syreupptagningsförmåga ($VO_2\max$) (3). I tidigare studier av anemiprevalens och dess förändring över tid i världen finns det både de som menar att anemifrekvensen minskat och de som menar att den ökat (4-6). Vi har inte hittat studier som tittat på medelålders kvinnor och deras anemitrend de senaste 50 åren, vilket gör Kvinnoundersökningen unik med sina data på 38- och 50-åriga kvinnor sedan 1968.

Sedan 60-talet har kvinnors livssituation förändrats: fler kvinnor arbetar utanför hemmet, har högre utbildning, föder färre barn och upplever mer stress (7). Gällande biologiska aspekter har tidigare studier visat tidigare menarche, senare menopaus, högre ålder vid första barnet och färre barn totalt (8). Den fertila perioden har därmed blivit längre, vilket också innebär en längre tid att utveckla anemi på grund av rikliga menstruationer (9). Kvinnor har också en tendens att äta allt mindre kött och på så vis riskera att inte få i sig tillräckligt med järn (10). Sammantaget gör detta att anemi och järnbrist hos kvinnor är ett område med hög aktualitet där trenderna är relativt outforskade.

Hypotesen är att prevalensen av anemi har ökat sedan 60-talet, med tanke på längre fertil period och i övrigt ändrade levnadsvanor.

Anemi

WHO:s gränser för anemi är 120 g/l hemoglobin för icke-gravida kvinnor och 130 g/l för män (11). Dessa gränser används ofta men individen skulle också kunna användas som sin egen referens eftersom en individs Hb ändras relativt lite under livet. Anemi skulle därmed kunna diagnosticeras vid ett lägre Hb än vad patienten är van vid, istället för under WHO:s gränser. Detta tankesätt kan möjliggöra tidigare diagnosticering av tilltagande anemi (12). Relativ anemi kan definieras som ett normalt Hb men med samtidig järnbrist, där man efter behandling med järnsubstitution erhåller ett Hb som är 10 g/l eller mer högre än utgångsvärdet (13).

Anemi kan antingen vara primär eller sekundär som symptom på annan sjukdom där malignitet eller inflammatorisk sjukdom särskilt bör beaktas (12).

Anemiutredning

Det vanligaste symptomet patienter med anemi söker för är trötthet. I vissa fall kan anamnesen även avslöja orsaken till anemin, exempelvis om en menstruerande kvinna berättar om kraftiga mensblödningar eller en äldre person söker för ofrivillig viktnedgång och melena som symptom på malignitet i GI-kanalen. Statusfynd som tecken på anemi och/eller dess orsak är sparsamma i de flesta fall, men vid uttalad anemi kan symptom såsom blek insida på nedre ögonlock och blekt tandkött uppkomma. Vid en rektalpalpation kan blod på handsken ge ytterligare ledtråd till orsaken till anemi.

Trots en god anamnes- och statusstagning är emellertid laboratorieutredningen central vid en anemiutredning. Efter att ett anemiskt Hb-värde erhållits inleds vanligen vidare provtagning med MCV (medelstorleken på erythrocyterna) och retikulocyter för att karakterisera anemin. Retikulocyter är omogna erythrocyter som kan mätas i blodbanan om benmärgen mår bra

på en anemi med ökad produktion. Förhöjda nivåer av retikulocyter är således ett tecken på att erythrocytproduktionen är fungerande.

Klassiskt brukar anemi delas in efter MCV: mikrocytär, normocytär och makrocytär anemi. Mikrocytär anemi utvecklas när erythrocyterna saknar byggstenar för att tillväxa, vilket kan ses vid till exempel järnbrist och hemoglobinopatier såsom thalassemier. Vid järnbrist saknas retikulocytsvar medan det vid hemoglobinopatier vanligen förekommer förhöjda nivåer av retikulocyter. Vid en normocytär anemi är erythrocyterna normalstora men för få till antalet, exempelvis vid akut blödning eller primär benmärgssjukdom. Normocytär anemi kan också ses vid samtidig järn- och B12/folatbrist, eftersom MCV är ett medelvärde på erythrocytstorleken. Normocytär anemi med förhöjda retikulocyter kan uppkomma vid hemolys, i övrigt går de normocytära anemierna vanligen med normala nivåer av retikulocyter. Makrocytär anemi kännetecknas av att erythrocyterna inte kan dela sig, vilket bland annat kan ses vid B12-brist, alkoholöverkonsumtion och folatbrist. Även här är retikulocyterna vanligen normala men kan vara förhöjda vid hemolys eller myelodysplastiskt syndrom (14).

När anemin karakteriserats enligt ovan fortsätter en riktad utredning beroende på fynd. Om exempelvis en mikrocytär anemi utan retikulocyter uppdagas fortsätter utredningen vanligen med provtagning med järnmarkörer och eventuellt fraktionerade hemoglobiner om misstanke om hemoglobinopati finns (15). Sannolikheten att hitta rätt etiologi till anemin är lägre om patienten är över 65 år eller om patienten har samtidig kronisk sjukdom, varför dessa patientgrupper vanligen kräver en mer extensiv provtagning än andra (16).

Utredningen med provtagning enligt ovan är den som vanligen används kliniskt idag (14), men det finns nya metoder för att ytterligare förfina diagnostiken. Dessa innefattar exempelvis fraktion av omogna retikulocyter (IRF, *eng: immature reticulocyte fraction*). Denna analys grundar sig i att retikulocyterna tappar RNA-innehåll i takt med utmognaden till erythrocyt.

Analys sker av RNA-innehållet i retikulocyterna för att undersöka hur stor andel av retikulocyterna som är omogna, och en ökad IRF blir således ett tidigt tecken på ökad erytropoes (17). En annan metod under utveckling och utvärdering är retikulocyt Hb ekvivalent (RET-He, *eng: reticulocyte Hb equivalent*), som mäter Hb-innehållet i retikulocyter som tecken på järnbrist. Lågt RET-He tyder på järnbrist. RET-He kan användas för att diagnosticera järnbrist och för att utvärdera effekten av järnsubstitution. RET-He kan analyseras på ett par minuter och analysen är helt automatiserad. RET-He svarar snabbare med stigande värden än ferritin efter järnbristsubstitution eftersom retikulocyterna är ett direkt svar på erytropoesen. Än så länge är inga av dessa metoder inkluderade i klinisk vardag, men kan potentiellt bli det i framtiden (18).

Järnomsättning

I kroppen finns normalt 3-4 g järn, varav 75% är lagrat i erythrocyternas hemoglobin.

Resterande järn finns lagrat som ferritin i lever, benmärg och mjälte, och det är detta järn som i vardagligt tal kallas för järndepåerna. Dagligen absorberas ca 1-2 mg järn från tarmen hos friska individer. Lika mycket förloras via avstött epitel och erythrocyter i tarmen.

Medellivslängd för en erythrocyt i blodbanan är 120 dagar och sedan bryts den ner i framförallt mjälten. Järnet tas upp i makrofager och transporteras via transferrin i plasman till benmärgen för att vara del i erythrocytsyntesen. Fritt järn är mycket toxiskt och därmed välreglerat och finns nästan inte alls i blodbanan.

Vid järnbrist kan upptaget från tarmen öka med en faktor på 2-3 som kompensation, men detta är sällan tillräckligt för att kompensera för till exempel en blödning. Då kommer istället uttrycket av transferrin att öka för att maximera transporten till benmärgen.

Transferrinreceptor kommer få ökat uttryck på de celler som behöver mest järn (framförallt benmärgsceller) och hepcidinnivåerna sjunker. Hepcidin har som normal funktion att hålla järnet kvar i enterocyterna och makrofagerna. När hepcidinnivåerna sjunker ökar istället

transporten av järn via ferroportin från tarmen och makrofagerna. Hepcidinnivåerna ökar som en akutfasreaktion via IL-6 och är således uppreglerat vid inflammation (1). Sammantaget arbetar detta system för att bibehålla en jämn järnnivå i kroppen för att tillgodose erytropoesens behov.

Ferritins uppgift är att bibehålla ett normalt Hb. Vid en blödning kan därför låga nivåer av ferritin ses tillsammans med ett normalt Hb, eftersom ferritin kompenserat för järnförlusten i blödningen. Om blödningen fortgår kommer emellertid ferritins kompensation vara otillräcklig och Hb sjunker (12).

I kosten finns järn i två former: hem-bundet och icke hem-bundet. Hem-bundet järn finns till exempel i kött medan icke-hembundet framförallt finns i växter. Upptaget av icke-hembundet järn är känsligare och påverkas exempelvis av magsyra och vitamin C. Vitamin C främjar upptaget och till exempel te och kaffe hämmar upptaget. Att äta en liten mängd kött i anslutning till intaget av icke-hembundet järn förbättrar upptaget (1).

Anemi i världen

Även globalt är järnbrist den dominerande orsaken till anemi även om det i andra delar av världen finns andra vanliga orsaker också såsom hemoglobinopatier, infektioner och kroniska njursjukdomar. 2013 uppskattade Kassebaum et al (19) i sin översiktsartikel att 27% av världens befolkning var drabbad av anemi vilket står för 1,93 miljarder människor. Av dessa stod utvecklingsländerna för 89%. De grupper som är mest drabbade är barn och kvinnor, hos vilka prevalensen är störst och symptomen är flest. WHO antog 2012 sex globala nutritions mål, där ett var att minska anemi hos kvinnor i fertil ålder med 50% till år 2025 (20).

Anemi hos kvinnor

Vanligaste orsaken till järnbrist och järnbristanemi hos premenopausala kvinnor i höginkomstländer är blodförluster via menstruationen (9). Hos kvinnor efter menopaus är

gastrointestinal blödning vanligaste orsaken till järnbrist (12). I tidigare studier i Sverige har frekvensen av järnbrist uppmätts till 30-40% hos kvinnor (21).

Sjöberg et al (10) jämförde prevalensen av järnbrist före och efter att den allmänna järnberikningen av spannmålsprodukter i Sverige avslutades 1995. De fann att hos de unga kvinnorna ökade järnbristprevalensen medan det inte hade någon påverkan på de unga männen. Detta bekräftar kvinnors ökade risk för järnbrist jämfört med män och betydelsen av järnsubstitution vid behov.

Kvinnor löper också hög risk för järnbrist under graviditet då järnbehovet är större än normalt. Om en kvinna har anemi under graviditeten löper hon också högre risk att drabbas av post partum-anemi. Post partum-anemi kan ha depression och anknytningssvårigheter till barnet som följd, varför det är av yttersta vikt att i första hand förebygga och i andra hand adekvat behandla tillståndet (12). Järnbristanemi under graviditet är dessutom associerat med låg födelsevikt och prematur födsel (22).

Riskfaktorer för anemi

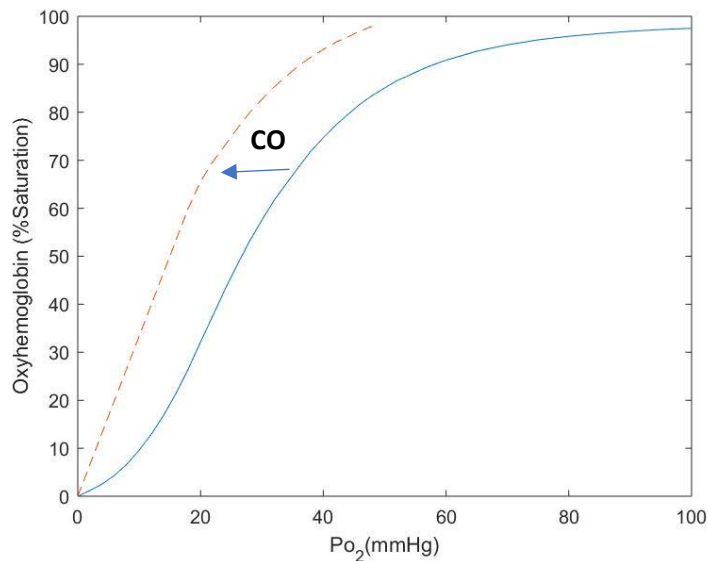
En varierad vegetarisk kost kan innehålla tillräckligt med järn för att bibehålla normalt järnstatus men risken att utveckla järnbrist är ökad jämfört med en kost där kött ingår (23). Järnbrist på grund av järnfattig kost är dock ovanlig i Sverige, men kan i vissa fall ses hos strikta veganer. Andra riskfaktorer för järnbrist är malabsorption vid exempelvis celiaki och atrofisk gastrit (12). De som får i sig mycket fytater, till exempel via te, löper högre risk för järnbrist eftersom upptaget av järn begränsas då järnet komplexbinder med fytater (23).

Vidare har Sekhar et al (24) visat i sin studie att för vuxna kvinnor är högt antal år av menstruation (över 25 år från menarche till menopaus) riskfaktor för att utveckla järnbristanemi. Tidigare studier inom Kvinnoundersökningen har visat att menopausåldern ökat med cirka en månad per födelseår. Senaste undersökta generationen var kvinnor födda

1930 där medelåldern för menopaus var 51,5 år. Studien visade även att de med tidig menarche fick något tidigare menopaus än genomsnittet, men den totala mensdurationen förlängdes. Dessa trender var oberoende av bruk av hormonpreparat eller preventivmedel (8).

Som tidigare nämnt kan en makrocytär anemi utvecklas till följd av överkonsumtion av alkohol. Prevalensen av makrocytos hos personer med alkoholöverkonsumtion varierar i olika studier från 40% till 96%, med eller utan samtidig anemi. Tidigare ansågs sambandet så pass säkert att screening för makrocytos användes för att hitta personer med kronisk alkoholöverkonsumtion. Det finns flertalet teorier om hur alkohol leder till makrocytos, men den främsta är att alkoholen har en direkt påverkan på benmärgen. Tidigare tankar om att folatbrist till följd av alkoholbruket skulle vara orsaken till makrocytosen har avfärdats då den alkoholinducerade makrocytosen ej svarar på folsyrabehandling. Om alkoholbruket upphör återgår vanligen MCV till normalvärden inom 2-4 månader (25).

Rökning ökar Hb-nivåerna i blodet till följd av kolmonoxidexponering. När man röker andas man in kolmonoxid som har högre affinitet till hemoglobin än syre, vilket gör att kolmonoxiden tar syrets plats och minskar hemoglobinet syrebindningsförmåga. På grund av detta förskjuts syrets dissociationskurva till vänster vilket ger en försämrade syretransport ut till vävnaderna, se Figur 1. För att kompensera för detta kommer Hb-nivåerna stiga, varför rökare vanligen har högre Hb-nivåer än icke-rökare. Syretransporten är emellertid inte högre med hänsyn till att en del av hemoglobinet är blockerat av kolmonoxid (26).



Figur 1. Syrets dissociationskurva (heldragen linje) och hur kolmonoxid (CO) kan påverka densamma (streckad linje)

Lima et al (27) visade i sin studie att njurtransplanterade patienter som var fysiskt aktiva regelbundet hade bättre Hb-värden än de njurtransplanterade patienter som var fysiskt inaktiva. Det råder dock skilda meningar om hur fysisk aktivitet påverkar Hb-nivåerna hos friska individer, och om påverkan skiljer med vilken typ av fysisk aktivitet individen nyttjar (28-30). Vid regelbunden fysisk aktivitet ökar blodvolymen och eftersom Hb är ett koncentrationsmått kommer Hb-värdet, förutsatt att mängden erythrocyter kvarstår, sjunka när blodvolymen ökar (31). Emellertid finns det de som menar att erythrocytmängden ökar vid regelbunden fysisk aktivitet. Erythropoetin, EPO, stimulerar erythropoes och frisätts från framförallt njurarna vid vävnadshypoxi. Vid regelbunden fysisk aktivitet, framförallt konditionsträning, uppkommer återkommande vävnadshypoxier tillfälligt varför Hb skulle kunna öka till följd av sådan träning (32).

Vetenskaplig frågeställning

Syftet med projektet är att studera och beskriva hur Hb-värden har förändrats i 10 kohorter av 38- och 50-åriga kvinnor mellan 1968-69 och 2016-17 samt undersöka eventuella samband mellan olika faktorer och Hb-värden.

- Har Hb-värdet förändrats över tid för dessa generationer av 38- och 50-åriga kvinnor som ingår i Kvinnoundersökningen?
- Vilka bakgrundsfaktorer kan påverka kvinnors Hb (exempelvis motion och livsstil) och har dessa varierat mellan de olika kvinnogenerationerna?

Material och metoder

Kvinnoundersökningen

Kvinnoundersökningen startade 1968 på Sahlgrenska universitetssjukhuset i Göteborg. Det är en populationsundersökning av kvinnor där nya kvinnor inkluderats kontinuerligt. Vid start var den en av de första epidemiologiska studierna på kvinnor. Denna studie kommer utgå från material från Kvinnoundersökningen bestående av 10 kohorter (1968-69, 1980-81, 1992-93, 2004-05 och 2016-17) av 38- och 50-åriga kvinnor. Kvinnorna har fått besvara enkäter om bland annat hälsohistorik, social situation och gynekologiska uppgifter, har genomgått hälsoundersökningar inkluderande exempelvis EKG och blodtrycksmätning och har lämnat blodprover för laborietester (7).

Urval

Urvalet var kvinnor skrivna i Göteborg enligt folkbokföringsregistret, och de skulle fylla 38, 46, 50, 54 respektive 60 år under undersökningsåret. Kvinnor som fyllde 38, 46 respektive 50 år bjöds in om de var födda 6:e, 12:e, 18:e, 24:e och 30:e i varje månad (30:e användes enbart för de kvinnor som var födda januari till och med juni). De 54-åriga kvinnorna skulle vara födda den 6:e och 12:e i varje månad och de 60-åriga kvinnorna bjöds in till undersökningen om de var födda den 6:e i varje månad. Kvinnor som ej förstod eller talade svenska tillräckligt bra för att kunna besvara enkäten exkluderades. Kvinnorna bjöds in till hälsoundersökning med fokus på hjärt- och kärlsjukdom, menopaus, gynekologiska och psykiska besvär.

Undersökningarna utfördes under cirka 12 månader och 1968-69 deltog 1462 kvinnor vilket var 90,1% av urvalet. Sedan 1968-69 har fler undersökningar utförts, där nya 38- och 50-åringar undersökts ytterligare 4 gånger vart tolfte år: 1980-81, 1992-93, 2004-05 samt 2016-17. Deltagarfrekvensen var 1980 78,9%, 1992 70%, 2004 59% och 2016 68%. Uppdelning av deltagarfrekvens per ålder ses i Tabell 1.

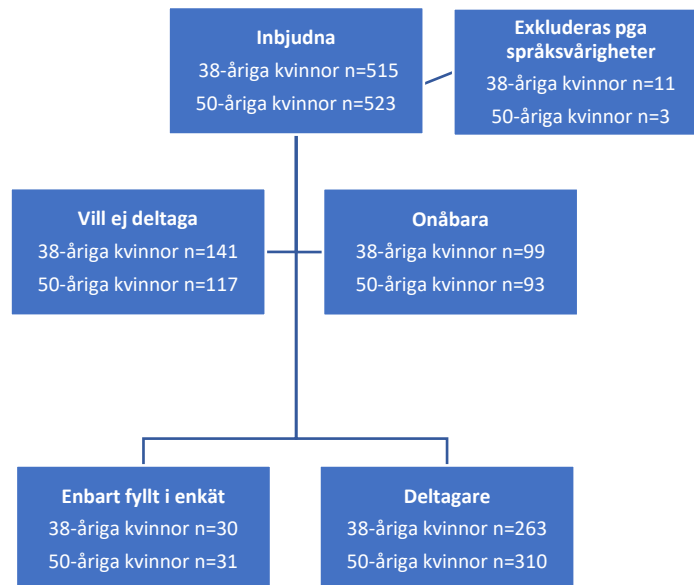
Tabell 1. Deltagarfrekvens uppdelat per ålder och undersökning

	Deltagarfrekvens % (n)				
	1968-69	1980-81	1992-93	2004-05	2016-17
38 år	91,4% (372)	85% (122)	72% (61) ^b	60% (207)	63% (263)
50 år	91,0% (398)	82% (355)	76% (93) ^b	58% (293)	72% (310)
Totalt	90,1% (1462) ^a	78,9% (1154) ^a	70% (984) ^a	59% (500)	68% (573)

^a Inkluderande samtliga åldrar enligt urvalet. ^b Andel av de kvinnor som deltog i undersökningen 1980-81. 1992-93 var en uppföljningsstudie av kvinnor som deltog i undersökningen 1980-81 (då 26 respektive 38 år gamla) varför deltagarfrekvensen jämförts med undersökning 1980-81. n=antal deltagare. Vid beräkning av deltagarfrekvens har de kvinnor som inte gick att nå ej inkluderats då det är okänt om de överhuvudtaget nåtts av inbjudan.

Bortfall

Bortfall vid undersökning 2016-17 redovisas i Figur 2. 515 38-åriga kvinnor och 523 50-åriga kvinnor bjöds in till undersökning 2016-17. 263 38-åriga kvinnor och 310 50-åriga kvinnor deltog. Bortfall vid tidigare undersökningar har redovisats i tidigare studier (33-36).



Figur 2. Inbjudna och inkluderade vid undersökning 2016.

Datainsamling

I undersökningens första skede mottog kvinnorna i urvalet en inbjudan att genomgå hälsoundersökning i populationsstudien. När kvinnorna tackat ja fick de ett formulär hemskickat med frågor om social situation, hälsohistorik och liknande. De blev sedan inbjudna till hälsoundersökning där de fick svara på ytterligare formulär samt genomgå undersökningar såsom EKG, spirometri, blodprover, tandläkar- och läkarkontroll.

Undersökningarnas tillvägagångssätt i detalj har tidigare specificerats (33). De data som har erhållits har sammanställts och matats in i en databas.

Variabler

I denna studie som fokuserar på Hb-trender och anemi har vi valt att titta på Hb som variabel för anemi där WHO:s gränser har använts som referens. Undre referensvärde har därmed varit 120 g/l. Laboratorieproverna har analyserats enligt rådande standard på Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg. Proverna har erhållits via venös provtagning. Kvinnorna har vid provtagningen i de flesta fall varit sittande, i några fall liggande men aldrig uppegående.

Som potentiella förväxlingsfaktorer (*eng: confounders*) har rökning, alkoholvanor, P-pilleranvändning, fysisk aktivitetsnivå, menarcheålder och egenupplevd stress använts. Frågor och svarsalternativ har använts enligt nedan:

Rökning: Rökvanor beträffande cigaretter. 0. Har inte rökt, 1. Rökt tidigare men ej senaste 15 åren, 2. Rökt tidigare men ej senaste året, 3. Slutat röka under senaste året, 4. Röker fortfarande men drar inte halsbloss, 5. Röker fortfarande och drar halsbloss. Dessa svarsalternativ gäller samtliga undersökningar förutom 1992 då frågan istället var: ”Röker du?” och svarsalternativ: 1. Nej, 2. Ja, röker nu, 3. Ja, slutat. Svaren har grupperats till: 1. Aldrig rökare (svar 0 respektive 1), 2. Ex-rökare (svar 1-3 respektive 3) och 3. Rökare (svar 4-5 respektive 3).

Alkoholvanor: Konsumtion av öl/vin/starksprit. 0. Aldrig druckit öl/vin/starksprit, 1. Inte druckit de senaste 10 åren, 2. Inte druckit senaste året, 3. Dricker någon gång i månaden, 4. Dricker någon gång i veckan, 5. Dricker några gånger i veckan, 6. Dricker varje dag. Frågan är ställd för öl, vin respektive starksprit separat. Svaren har grupperats var alkoholsort för sig till: 1. Dricker aldrig öl/vin/starksprit (svar 0-2), 2. Dricker ibland öl/vin/starksprit (svar 3-4), 3. Dricker regelbundet öl/vin/starksprit (svar 5-6).

P-pilleranvändning: Har ni någon gång ätit p-piller? Om ja, hur länge? Frågan är besvarad i månader alternativt år, där svar i år räknats om till månader i analysen. De svar som analyserats är enbart de som svarat 'ja' på fråga om de någon gång ätit p-piller. Frågan ströks ur enkäten 1992 varför det saknas värden från detta år. 1968-69 besvarades frågan enbart av 38-åringarna.

Fysisk aktivitetsnivå: Fritidsaktivitet senaste 12 månaderna. 1. Nästan helt inaktiv, 2. Någon fysisk aktivitet, minst 4 timmar i veckan, 3. Regelbunden fysisk aktivitet, 4. Regelbunden hård fysisk träning och tävling. Samtliga alternativ har exempel för att underlätta förståelsen av de olika nivåerna.

Menarcheålder: Vid vilken ålder började era menstruationer? Frågan är besvarad i ålder i hela år.

Egenupplevd stress: Har ni upplevt någon period av stress (en månad eller mer), och med stress menar vi att ni varit retlig, spänd, nervös, ängslig, rädd, ångestfylld sömnlös, i samband med oro för arbetet, hälsan, familjen, konflikt i omgivningen eller annan orsak. 0. Har aldrig upplevt perioder av stress, 1. Har upplevt period av stress, men inte senaste 5 åren, 2. Har upplevt period av stress under de senaste 5 åren, 3. Har upplevt flera perioder av stress under de senaste 5 åren, 4. Levt under ständig press det senaste året, 5. Levt under ständig press de senaste 5 åren. Svaren har grupperats till: 1. Ingen period av stress senaste 5 åren (svar 0-1), 2.

Någon period av stress senaste 5 åren (svar 2) och 3. Flera perioder eller ständig stress (svar 3-5). Frågan om egenupplevd stress ströks ur enkäten 1992 och värden från detta år saknas därför i denna rapport.

Statistiska metoder

Deskriptivt beskrevs resultat med medelvärden, median och standardavvikelse. Skillnader mellan medelvärden analyserades med ANOVA och Post hoc-test. Eventuella samband mellan skilda faktorer och Hb-värden studerades med hjälp av regressionsanalyser. I den initiala analysen användes Hb som beroende variabel och födelseår som oberoende variabel. Samband mellan förväxlingsfaktor och Hb-värden analyserades med var förväxlingsfaktor för sig. Om inget samband fanns (P -värde $>0,2$) uteslöts förväxlingsfaktorn från vidare analyser. Förväxlingsfaktorer justerades sedan med hjälp av multipel linjär regression. P -värde $<0,05$ ansågs signifikant. Statistiska analyser gjordes i SPSS version 25.

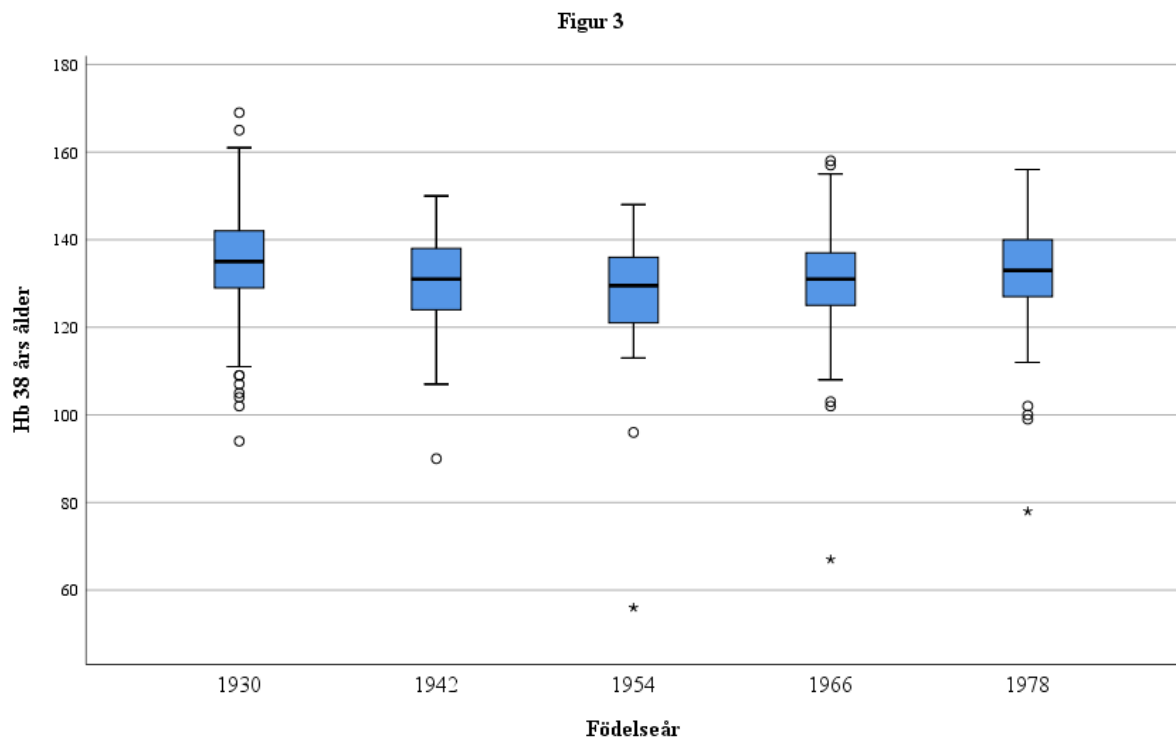
Etiska överväganden

Regionala etikprövningsnämnden samt etiska kommittén vid Göteborgs universitet har godkänt Kvinnoundersökningen från 1968 och framåt, senaste ansökan 2016 med diarienummer 258-16. Samtliga deltagare 1992-93, 2004-05 och 2016-17 har lämnat informerat samtycke i enlighet med Helsingforsdeklarationen. Ingen enskild kvinna kan identifieras i studien då alla personuppgifter ersatts med en kod.

Resultat

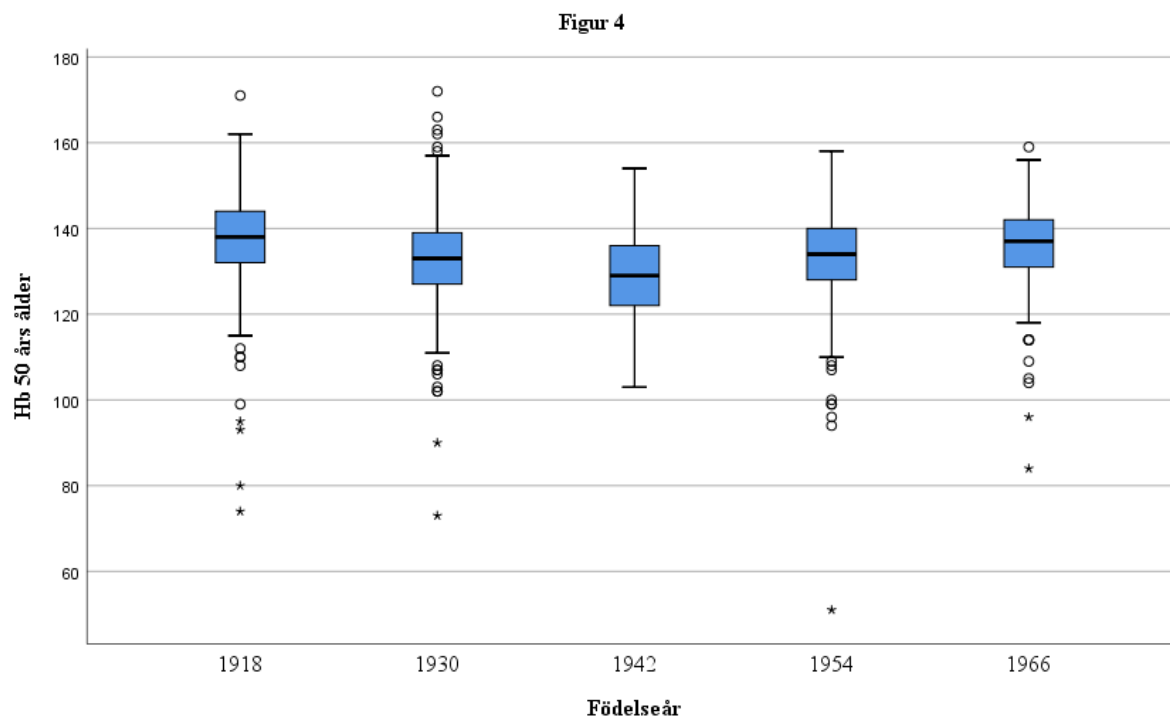
Hb-trender

Trender för Hb hos 38-åriga kvinnor beskrivs i Figur 3. Lägst medelvärde uppmättes vid mätning 1992-93, det vill säga hos kvinnor med födelseår 1954. Sambandet mellan Hb och födelseår var U-format. Totalt analyserade 1021 st Hb-värden för 38-åriga kvinnor.



Figur 3. Hb-trender sorterat på födelseår för 38-åriga kvinnor.

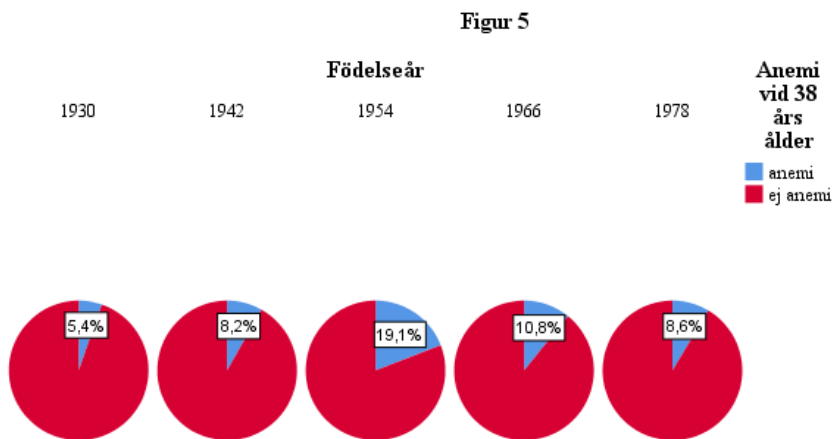
Trender för Hb hos 50-åriga kvinnor beskrivs i Figur 4. Lägst medelvärde uppmättes vid mätning 1992-93, det vill säga hos kvinnor med födelseår 1942. Sambandet mellan Hb och födelseår var U-format. Totalt analyserades 1429 st Hb-värden för 50-åriga kvinnor.



Figur 4. Hb-trender sorterat på födelseår för 50-åriga kvinnor.

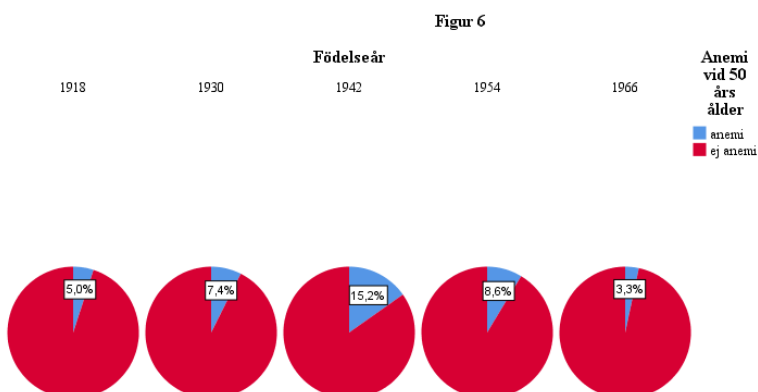
Anemifrekvens

Anemifrekvens vid 38 års ålder beskrivs i Figur 5. Högst frekvens av anemi sågs vid mätning 1992-93, det vill säga hos kvinnor födda 1954.



Figur 5. Anemifrekvens hos 38-åriga kvinnor uppdelat på födelseår.

Anemifrekvens vid 50 års ålder redovisas i Figur 6. Högst frekvens av anemi sågs vid mätning 1992-93, det vill säga hos kvinnor födda 1942.



Figur 6. Anemifrekvens hos 50-åriga kvinnor uppdelat på födelseår.

Förväxlingsfaktorer

Deskriptiva data för de inkluderade förväxlingsfaktorerna för 38-åriga kvinnor redovisas i

Tabell 6.

Tabell 6. Variabler uppdelade på undersökningsår för 38-åriga kvinnor.

Undersökningsår		1968-69	1980-81	1992-93	2004-05	2016-17	
Variabel	Födelseår	1930	1942	1954	1966	1978	Totalt
Menarcheålder	Medel i år (n)	13,7 (370)	13,4 (118)	13,2 (65)	13,1 (203)	12,8 (262)	13,3 (1018)
Fysisk aktivitet % (n)	1. Fysiskt inaktiv	16,9% (63)	34,4% (42)	10,1% (7)	22,5% (46)	6,9% (18)	17,1% (176)
	2. Någon fysisk aktivitet	72% (268)	41,8% (51)	56,5% (39)	36,3% (74)	40,1% (105)	52,2% (537)
	3. Regelbunden fysisk aktivitet	10,5% (39)	23% (28)	33,3% (23)	35,3% (72)	43,1% (113)	26,7% (275)
	4. Regelbunden hård fysisk träning	0,5% (2)	0,8% (1)	0	5,9% (12)	9,9% (26)	4% (41)
Rökning % (n)	1. Aldrig rökare (svar 0)	42,3% (157)	40,2% (49)	37,7% (26)	57,8% (118)	62% (163)	50,7% (487)
	2. Ex-rökare (svar 1-3)	11% (41)	22,1% (27)	26,1% (18)	30,9% (63)	29,3% (77)	21,6% (208)
	3. Rökare (svar 4-5)	46,6% (173)	37,7% (46)	36,2% (25)	11,3% (23)	8,8% (23)	27,6% (265)
Öl % (n)	1. Dricker aldrig öl (svar 0-2)	27,2% (101)	31,2% (38)	24,6% (17)	34,2% (69)	51,7% (136)	35,2% (361)
	2. Dricker ibland öl (svar 3-4)	44,6% (166)	49,2% (60)	63,8% (44)	62,9% (127)	46,3% (122)	50,5% (519)
	3. Dricker regelbundet öl (svar 5-6)	28,2% (105)	19,6% (24)	11,5% (8)	3% (6)	1,9% (5)	14,4% (148)
Vin % (n)	1. Dricker aldrig vin (svar 0-2)	46,1% (171)	21,3% (26)	20,2% (14)	15,3% (31)	21,7% (57)	29,1% (299)
	2. Dricker ibland vin (svar 3-4)	49,4% (183)	72,9% (89)	76,8% (53)	70% (142)	71,1% (187)	63,6% (654)
	3. Dricker regelbundet vin (svar 5-6)	4,5% (17)	5,7% (7)	2,9% (2)	14,8% (30)	7,2% (19)	7,3% (75)
Starksprit % (n)	1. Dricker aldrig starksprit (svar 0-2)	74,9% (277)	34,5% (42)	70,9% (49)	47,5% (96)	75,3% (198)	64,5% (662)
	2. Dricker ibland starksprit (svar 3-4)	24,3% (90)	64,7% (79)	27,5% (19)	51,5% (104)	24,7% (65)	34,8% (157)
	3. Dricker regelbundet starksprit (svar 5-6)	0,8% (3)	0,8% (1)	1,4% (1)	1% (2)	0	0,7% (7)
Stress	1. Ingen upplevd stress senaste 5 åren (svar 0-1)	65,7% (232)	67,2% (82)	NK	25,1% (50)	18,8% (49)	44,2% (413)
	2. Någon period av stress senaste 5 åren (svar 2)	15,3% (54)	10,7% (13)	NK	29,6% (59)	17,2% (45)	18,3% (171)
	3. Flera perioder av stress eller ständig stress (svar 3-5)	19% (67)	22,1% (27)	NK	45,1% (90)	63,9% (167)	37,6% (351)
P-pillerbruk	Medel i månader (n)	27,8 (47)	69,9 (82)	NK	94,2 (179)	104,8 (235)	89,4 (543)

NK=svar ej känt. n=antal värden.

Deskriptiva data för de inkluderade förväxlingsfaktorerna för 50-åriga kvinnor redovisas i

Tabell 7.

Tabell 7. Variabler uppdelade på undersökningsår för 50-åriga kvinnor.

Undersökningsår		1968-69	1980-81	1992-93	2004-05	2016-17	
Variabel	Födelseår	1918	1930	1942	1954	1966	Totalt
Menarcheålder	Medel i år(n)	13,9 (398)	13,7 (45)	13,3 (97)	13,2 (284)	13,1 (307)	13,4 (1131)
Fysisk aktivitet % (n)	1. Fysiskt inaktiv	17,9% (71)	32,1% (114)	21,2% (21)	16,6% (48)	10% (31)	19,7% (285)
	2. Någon fysisk aktivitet	67% (266)	45,4% (161)	51,5% (51)	44,3% (128)	33% (102)	48,9% (708)
	3. Regelbunden fysisk aktivitet	14,9% (59)	21,4% (76)	27,3% (27)	36,0% (104)	49,5% (153)	28,9% (419)
	4. Regelbunden hård fysisk träning	0,3% (1)	1,1% (4)	0	3,1% (9)	7,4% (23)	2,6% (37)
Rökning % (n)	1. Aldrig rökare (svar 0)	56,8% (226)	47,3% (168)	37,4% (37)	41,6% (121)	61,6% (191)	52,1% (706)
	2. Ex-rökare (svar 1-3)	6,4% (25)	13,6% (48)	28,3% (28)	35,4% (103)	26,4% (82)	19% (258)
	3. Rökare (svar 4-5)	37% (147)	39,2% (139)	34,3% (34)	23% (67)	11,9% (37)	28,8% (390)
Öl % (n)	1. Dricker aldrig öl (svar 0-2)	35,5% (141)	44,1% (157)	33,4% (33)	31,4% (90)	44,1% (136)	38,5% (557)
	2. Dricker ibland öl (svar 3-4)	37,3% (148)	45% (160)	44,4% (44)	63,3% (181)	52,3% (161)	48,1% (694)
	3. Dricker regelbundet öl (svar 5-6)	27,2% (108)	10,8% (38)	22,3% (22)	5,2% (15)	3,5% (11)	13,5% (194)
Vin % (n)	1. Dricker aldrig vin (svar 0-2)	47,7% (189)	32,1% (114)	19,2% (19)	10,4% (30)	16,4% (50)	27,8% (402)
	2. Dricker ibland vin (svar 3-4)	46% (182)	60,9% (216)	66,7% (66)	64,9% (187)	63,5% (195)	58,5% (846)
	3. Dricker regelbundet vin (svar 5-6)	6,4% (25)	7,1% (25)	14,1% (14)	24,6% (71)	20,2% (62)	13,6% (197)
Starksprit % (n)	1. Dricker aldrig starksprit (svar 0-2)	71,2% (282)	44,3% (157)	46,4% (46)	49,5% (141)	69,8% (215)	58,2% (841)
	2. Dricker ibland starksprit (svar 3-4)	28,3% (112)	54,9% (195)	50,5% (50)	49,5% (141)	30,2% (93)	40,9% (591)
	3. Dricker regelbundet starksprit (svar 5-6)	0,5% (2)	0,8% (3)	3% (3)	1,1% (3)	0	0,7% (11)
Stress	1. Ingen upplevd stress senaste 5 åren (svar 0-1)	70,8% (269)	72,7% (258)	NK	26,4% (76)	29,8% (92)	52,2% (695)
	2. Någon period av stress senaste 5 åren (svar 2)	11,8% (45)	9,9% (35)	NK	20,1% (58)	21% (65)	15,2% (203)
	3. Flera perioder av stress eller ständig stress (svar 3-5)	17,4% (66)	17,4% (62)	NK	53,4% (154)	49,2% (152)	32,6% (434)
P-pillerbruk	Medel i månader (n)	NK	64,9 (91)	NK	104,0 (236)	135,9 (269)	112,5 (596)

NK=svar finns ej. n=antal värden.

ANOVA

Vid ANOVA-analys sågs signifikanta skillnader i medelvärde för Hb mellan generationerna av 38-åriga kvinnor. Post hoc-test enligt Tukey redovisas i Tabell 8.

Tabell 8. Resultat av post hoc-test enligt Tukey för Hb hos 38-åringar baserat på födelseår.

Undersökningsår		1968-69	1980-81	1992-93	2004-05	2016-17
	Födelseår	1930	1942	1954	1966	1978
1968-69	1930	*	4,60 (1,09)	7,40 (1,38)	4,59 (0,91)	2,11 (0,85)
1980-81	1942		*	2,80 (1,58)	-0,01 (1,20)	-2,49 (1,15)
1992-93	1954			*	-2,81 (1,46)	-5,29 (1,42)
2004-05	1966				*	-2,48 (0,98)
2016-17	1978					*

Redovisad siffra är medelskillnad i Hb mellan årtalen. Inom parentes standardfel. Fetmarkerade värden markerar signifikans på 0,05-nivå. Negativt värde innebär att medelvärdet för kolumnens årtal är större än medelvärdet för radens årtal.

Vid analys med ANOVA sågs signifikanta skillnader i medelvärde för Hb mellan generationerna av 50-åriga kvinnor. Post hoc-test enligt Tukey redovisas i Tabell 9.

Tabell 9. Resultat av post hoc-test enligt Tukey för Hb hos 50-åringar baserat på födelseår.

Undersökningsår		1968-69	1980-81	1992-93	2004-05	2016-17
	Födelseår	1918	1930	1942	1954	1966
1968-69	1918	*	3,93 (0,79)	8,05 (1,25)	4,13 (0,84)	1,54 (0,83)
1980-81	1930		*	4,12 (1,27)	0,20 (0,86)	-2,39 (0,95)
1992-93	1942			*	-3,92 (1,29)	-6,51 (1,29)
2004-05	1954				*	-2,60 (0,89)
2016-17	1966					*

Redovisad siffra är medelskillnad i Hb mellan årtalen. Inom parentes standardfel. Fetmarkerade värden markerar signifikans på 0,05-nivå. Negativt värde innebär att medelvärdet för kolumnens årtal är större än medelvärdet för radens årtal.

Regressionsanalyser

Vid regressionsanalys av födelseår och Hb vid 38 års ålder sågs signifikanta samband.

Resultat enligt Tabell 10. Av de förväxlingsfaktorer som analyserades hade rökning samband med Hb-värde vid 38 års ålder. Vid justering med multipel linjär regression var sambandet för Hb-värden dock likartat och U-format. Före justering var samtliga koefficienter signifikant skilda från undersökning 2016-17. Efter justering kvarstod signifikanta skillnader förutom mellan undersökning 1968-69 och 2016-17.

Tabell 10. Resultat av regressionsanalys för 38-åringar före och efter justering.

Undersökningsår	Födelseår	Konfidensintervall (95%) rådata				Konfidensintervall (95%) vid justering			
		Koefficient rådata	P-värde rådata	Nedre gräns	Övre gräns	Koefficient justering	P-värde justering	Nedre gräns	Övre gräns
1968-69	1930	2,11	0,01	0,45	3,77	1,16	0,19	-0,58	2,90
1980-81	1942	-2,49	0,03	-4,75	-0,23	-3,41	0,00	-5,70	-1,12
1992-93	1954	-5,29	0,00	-8,08	-2,50	-6,07	0,00	-8,86	-3,27
2004-05	1966	-2,48	0,01	-4,40	-0,56	-2,75	0,01	-4,67	-0,84
2016-17	1978	0				0			

Rådata är före justering. Justering är resultat efter justering. Signifikanta värden är fetmarkerade. Undersökning 2016-17 har använts som referens.

Vid regressionsanalys av födelseår och Hb vid 50 års ålder sågs signifikanta samband.

Resultat av regressionsanalys före och efter justering visas i Tabell 11. Av de

förväxlingsfaktorer som analyserades hade rökning, menarcheålder och fysisk aktivitet

samband med Hb-värde. Vid justering av dessa faktorer med multipel linjär regression var

sambandet för Hb-värden dock likartat och U-format. Före justering var samtliga koefficienter

signifikant skilda från undersökning 2016-17 förutom mellan undersökning 1968-69 och

2016-17. Efter justering kvarstod signifikanta skillnader mellan undersökning 2016-17 och

2004-05 respektive 1992-93.

Tabell 11. Resultat av regressionsanalys för 50-åringar före och efter justering.

Undersökningsår	Födelseår	Konfidensintervall (95%) rådata				Konfidensintervall (95%) justering			
		Koefficient rådata	P-värde rådata	Nedre gräns	Övre gräns	Koefficient justering	P-värde justering	Nedre gräns	Övre gräns
1968-69	1918	1,54	0,06	-0,09	3,16	0,79	0,39	-1,01	2,59
1980-81	1930	-2,39	0,01	-4,06	-0,72	-1,83	0,29	-5,24	1,59
1992-93	1942	-6,51	0,00	9,04	-3,98	-7,68	0,00	-10,24	5,12
2004-05	1954	-2,60	0,00	-4,34	-0,85	-3,34	0,00	-5,10	1,57
2016-17	1966	0				0			

Rådata är före justering. Justering är resultat efter justering. Signifikanta värden är fetmarkerade. Undersökning 2016 har använts som referens.

Diskussion med slutsatser och betydelse

Anemi och Hb-värden

Denna studie visar att Hb har förändrats signifikant över tid hos de undersökta generationerna av kvinnor. Det är emellertid inte ett linjärt samband mellan födelseår och Hb-värde, utan snarare ett U-format samband där lägsta nivåerna uppmätts vid undersökning 1992-93. Förändringen kvarstod vid justering för förväxlingsfaktorer. Anemifrekvensen har följt samma U-format samband, där anemifrekvensen var som högst vid undersökning 1992-93.

I Kassebaum et als (4) studie från 1990 till 2010 sjönk prevalensen av anemi i världen från 40,2% till 32,9%. Under samma tidsperiod ökade dock YLD (years lost to disability) från 65,5 miljoner till 68,3 miljoner. Detta menar författarna beror på en ökad befolkning i världen samt ökad överlevnad hos patienter med kroniska, ofta inflammatoriska sjukdomar, som bidrar till anemi. Under denna tidsperiod sjönk prevalensen av anemi hos både män och kvinnor, men mest hos män och därmed ökade skillnaden mellan könen. Kassebaum et als studie är global, men trenden att anemifrekvensen minskat sedan 90-talet bekräftas i denna studie på medelålders kvinnor i Göteborg.

Även Li et als studie (6) av Hb- och anemitrender hos en kinesisk landsbygdsbefolkning visade på samma trend, där anemifrekvensen sjönk och Hb-nivåerna ökade från 2002 till 2012. Frekvensen av anemi var som högst hos kvinnor 18-44 år, men även i denna åldersgrupp minskade anemifrekvensen och Hb-nivåerna ökade från 2002 till 2012.

I Les studie (5) av anemiprevalens på en amerikansk population från 2003 till 2012 sågs en ökad prevalens från 4,0% till 7,1%. Denna trend kan dock inte bekräftas i vår studie.

Studier av Hb-trender tidigare än 90-talet är emellertid svårt att hitta, varför det är svårt att veta om det U-samband som kom fram i denna studie kan bekräftas i andra studier.

Enligt WHO:s rapport från 2011 (37) var den globala prevalensen av anemi hos gravida kvinnor 38,2% respektive 29,4% hos alla kvinnor i fertil ålder. Dessa siffror är högre än de i denna studie, vilket kan förklaras av att WHO:s siffror är globala och anemi är ett större problem i utvecklingsländer (19).

Tidigare studier har visat en prevalens av järnbristanemi hos kvinnor i rika länder på 7-8%, vilket ligger i liknande nivå med de prevalenser som mätts upp vid de två senare undersökningarna i vår studie (12). I denna studie har järnbristanemi inte specificerats utan utfallet har varit anemi, varför siffrorna inte helt kan jämföras.

Ett paradoxalt fynd är att trots att mjöl slutade järnberikas 1995 och Sjöberg et al (10) då visade att järnbristprevalensen ökade hos unga flickor visar denna studie att Hb-nivåerna har ökat sedan dess.

Sedan 60-talet har Sveriges befolkningsfördelning förändrats, med ett ökande antal invandrare (38). I andra delar av världen är thalassemier en vanlig orsak till anemi (19), men trots en ökad invandring ses inte lägre nivåer av Hb över tid i denna studie.

Generellt ses högre Hb-värden och lägre frekvens av anemi hos 50-åringarna jämfört med 38-åringarna. Orsak till detta är inte undersökt i denna studie, men pågående menstruationer torde kunna vara en del av förklaringen till detta.

Förväxlingsfaktorer

Frågan om fysisk aktivitet är enbart analyserad angående kvinnornas fysiska aktivitet på fritiden i denna studie, och deras fysiska aktivitetsnivå på arbetet är inte inräknat. En tanke är att den som har ett fysiskt krävande arbete är mindre fysiskt aktiv på fritiden och vice versa. I Lima et als (27) studie som visade att njurtransplanterade som hade regelbunden fysisk aktivitet hade högre nivåer av Hb måste det vägas in att det kan ha varit de som var friskare

och hade högre Hb från början som orkade vara fysiskt aktiva och att de med lägre Hb-värden från början var mindre fysiskt aktiva till följd av det.

När det gäller fråga om användning av p-piller är frågan ställd om antal månader kvinnorna använt dessa. Det är okänt om kvinnorna haft menstruationer under tiden den använt p-piller eller ej, eftersom frågan inte inkluderar hur de använt sina p-piller. För premenopausala kvinnor är rikliga menstruationer vanligaste orsaken till järnbristanemi (9), varför det skulle varit intressant att känna till om kvinnorna haft menstruationer under p-pilleranvändningen eller ej.

Vid fråga om ålder vid menarche finns stor felmarginal i form av så kallad *recall bias*. I datan kan man se att samma kvinna har svarat olika åldrar vid olika undersökningar, varför dessa siffror bör tolkas med stor försiktighet. Sekhar et al (24) visade att över 25 år av menstruationer var en riskfaktor för att utveckla järnbristanemi. Samtidigt är det väldigt få kvinnor som har färre än 25 år från menarche till menopaus, vilket är visat i ett flertal studier (39-41). I denna studie hade menarcheålder samband med Hb-värde vid 50 års ålder, men sambandet var fortsatt U-format.

1992-93 slogs Kvinnoundersökningen ihop med H70-undersökningen (42), varför vissa frågor ströks och andra gjordes om för att passa de båda studierna. På grund av detta saknas information om exempelvis egenupplevd stress och p-pillerbruk vid undersökning 1992.

Studiens styrkor och svagheter

Kvinnoundersökningens och denna studies största styrka är den långa uppföljningstiden och den höga deltagarfrekvensen. Den långa uppföljningstiden är unik varför det är svårt att hitta liknande studier att jämföra resultaten med.

Som alltid i epidemiologiska studier är bortfallet en svaghet, där en lägre deltagarfrekvens ger en större osäkerhet kring resultatens generaliserbarhet. Kvinnoundersökningen har dock

en relativt hög deltagarfrekvens jämfört med andra epidemiologiska kohortstudier, framförallt vid de tidigaste undersökningarna. I de senare undersökningarna när bortfallet varit större ser man bland annat lägre andel rökare, högre fysisk aktivitet och mer egenupplevd stress hos kvinnorna. En reflektion kring detta är att det skulle kunna vara kvinnor med högre socioekonomisk status och med en större medvetenhet om sin hälsa som väljer att tacka ja till deltagande i studien. Detta blir en osäkerhetsfaktor kring resultatens generaliserbarhet på alla jämnåriga kvinnor, då vi inte vet vilka levnadsvanor och Hb-värden de kvinnor som inte tackar ja till deltagande har.

1992-93 hittas lägsta nivå av Hb för både 38- och 50-åringar samt högst frekvens av anemi i båda åldersgrupperna. 1992-93 hade emellertid färre deltagare och flera variabler saknades, varför dessa siffror har högre osäkerhet än de från övriga år. I denna studie har vi inte funnit någon förklaring till varför dessa grupper med färre deltagare har generellt lägre nivåer av Hb.

Antalet kvinnor födda 1942 är färre än i övriga grupper. Detta förklaras av att Kvinnoundersökningens ursprungliga syfte var att studera kvinnor kring och efter klimakteriet. Kvinnor födda 1942 var de första 38-åringarna att inkluderas i studien efter ursprungskohorten och då prioriterades äldre kvinnor (närmare klimakterieålder och postmenopausala) och urvalet av 38-åringar baserades därför på färre datum än ursprungskohorten. Detta är sedan samma kvinnor som följs upp 1992, då som 50-åringar, varför även antalet kvinnor i denna grupp är lägre.

I denna studie av Hb har WHO:s gränser för anemi hos icke-gravida kvinnor använts som gräns för anemi. Som tidigare nämnt är emellertid Hb relativt stabilt över tid inom en individ, varför individen skulle kunna användas som egen referens. Individer med högre utgångsvärde av Hb kan enligt denna definition vara anemiska även vid högre värden än WHO:s gränser. Hur många individer detta rör sig om är inte studerat i denna studie.

En osäkerhetsfaktor när det gäller resultatet är mätningen av Hb. Mätning av Hb kan till exempel påverkas av om patienten ändrar kroppsläge vid provtagningen (Hb är 5-10% högre hos personer som är uppe och går än hos personer som ligger ner), hur patientens vätskebalans ser ut och om provet tas kapillärt eller venöst (43). Kliniskt rekommenderas därför en uppmätt skillnad på minst 15 g/l Hb för att det ska representera en verklig skillnad (44). I provtagningen i Kvinnoundersökningen har det eftersträvats liknande provtagningsbetingelser, där kvinnorna i de flesta fall varit uppesittande vid provtagningen, vid några fall liggande men aldrig uppegående. Samtliga prover är tagna venöst.

Samtliga av de skillnader som uppmätts i denna studie ligger inom ett par grams Hb-skillnad, varför de bör tolkas med viss försiktighet. Å andra sidan bör mätningens felkälla åtminstone delvis elimineras eftersom studien innefattar så pass många individer och mätvärden. Gällande mätningen måste det också räknas in att det gått 48 år från första till sista mätningen, och provtagnings- och analysmetoder kan ha förändrats.

Anemi kan utvecklas sekundärt till andra sjukdomar, där särskilt inflammatoriska sjukdomar och malignitet bör finnas med i tanken (12). Under de senaste decennierna har förekomsten av exempelvis inflammatorisk tarmsjukdom (45), reumatoid artrit (46) och celiaki (47) ökat i västvärlden, och detta skulle kunna påverka Hb-nivåerna i befolkningen. I denna studie har kvinnornas sjukdomar inte analyserats, vilket är en svaghet då detta skulle kunna vara en möjlig, åtminstone partiell, förklaring till Hb-trenderna. Det krävs mer forskning för att undersöka kopplingen mellan Hb-nivåer på populationsnivå och övrig sjukdom.

Slutsatser och betydelse

Slutsatser från denna studie är att Hb-värdet har varierat beroende på födelseår sedan 1968, och denna förändring är oberoende av de förväxlingsfaktorer som nämnts ovan. Sambandet har varit U-format, med lägst nivåer uppmätta vid undersökning 1992.

I denna studie kvarstod Hb-trenderna över tid till största del även efter justering. Detta betyder att ingen av de förväxlingsfaktorer som inkluderades i denna studie kan förklara Hb-trenderna. I framtiden är det viktigt att fortsätta följa Hb för att se vart trenderna tar vägen, och finna förklarande faktorer.

Under de 50 år som Kvinnoundersökningen har pågått har andelen rökare minskat, menarcheåldern sjunkit, fler kvinnor är fysiskt aktiva och den egenupplevda stressen har ökat. Trots detta kan ingen av faktorerna förklara de Hb-trender vi ser i denna studie.

Eftersom symptomen vid anemi kan vara livskvalitetssänkande är det av största vikt att fortsätta följa trenderna och försöka förstå varför de ser ut som de gör, för att om möjligt förebygga anemi och på så vis bespara lidande.

Populärvetenskaplig sammanfattning

50 år av Hemoglobinnivåer hos kvinnor i Kvinnoundersökningen 1968-1969 till 2016-2017

Blodbrist, även kallat anemi, är ett problem världen över och värst drabbade är kvinnor och barn. Vid blodbrist kan man ha symptom såsom trötthet, svimningskänsla, andfåddhet och huvudvärk. Vid tidigare studier i världen finns det de som menar att det har blivit vanligare med blodbrist över tid och de som menar att blodbrist blivit mindre vanligt. Det är svårt att hitta studier som tittat på blodbrist hos medelålders kvinnor och om detta förändrats över tid. Sedan 60-talet har man i tidigare studier sett att kvinnor får mens tidigare, kommer i klimakteriet senare och föder färre barn. Vanligaste orsaken till blodbrist hos kvinnor i industriländer är järnbrist på grund av rikliga menstruationsblödningar. Med tanke på att kvinnor nu får mens tidigare och kommer i klimakteriet senare blir perioden av menstruationer längre, varför vår hypotes var att blodbrist ökat sedan 60-talet.

Denna studie utgår från material från Kvinnoundersökningen som är en studie på kvinnor som pågått sedan 60-talet. I denna studie har vi studerat 38- och 50-åriga kvinnor vid fem olika tillfällen: 1968-69, 1980-81, 1992-93, 2004-05, 2016-17. I denna studie har vi tittat på hur vanligt blodbrist varit vid de olika tillfällena och vilka faktorer som kan tänkas ligga bakom. Kvinnorna har genomgått hälsoundersökning, blodprovstagning och fyllt i enkäter om sitt hälsotillstånd. Enligt Världshälsoorganisationens gränser anses man ha blodbrist när blodvärdet, Hemoglobin/Hb, uppmäts till mindre än 120 g/l hos icke-gravida kvinnor.

I denna studie såg vi att för både 38- och 50-åriga kvinnor var blodbrist vanligast vid mätning 1992-93. Sambandet var U-format, med ungefär lika höga värden vid mätning 1968-69 som vid mätning 2016-17. Hos 38-åriga kvinnor spelade cigarettrökning roll och hos 50-åriga kvinnor spelade cigarettrökning, ålder vid första mens och fysisk aktivitetsnivå roll.

Vid statistisk justering för dessa faktorer var de U-formade sambanden dock likartade, varför dessa faktorer inte kan förklara förändringen av blodbrist över tid.

Eftersom det är svårt att hitta tidigare studier av blodbrist hos medelålders kvinnor är det svårt att veta om resultatet från denna studie bekräftas i andra studier. Det finns flertalet studier från 90-talet och framåt, men så långt som till 60-talet finns det inga som sträcker sig varför Kvinnoundersökningen är unik. För framtiden är det viktigt att fortsätta studier blodbristtrender för att se vad som händer över tid och vilka förklaringar som kan tänkas ligga bakom.

Tack

Jag vill rikta ett särskilt stort tack till min handledare Dominique Hange för möjligheten att göra denna studie och för all stöttning och uppmuntran längs vägen. Även tack till statistiker Valter Sundh för ovärderliga SPSS-tips. Sist men inte minst, ett stort tack till forskarteamet på Biomedicinska biblioteket för att ni gjort att terminen inte känts det minsta ensam.

Referenser

1. Lindgren S, Engström-Laurent A, Karason K, Tiensuu Janson E. Medicin. Lund: Studentlitteratur; 2017.
2. Okam MM, Koch TA, Tran MH. Iron Supplementation, Response in Iron-Deficiency Anemia: Analysis of Five Trials. *The American journal of medicine*. 2017;130(8):991.e1-.e8.
3. Gledhill N, Warburton D, Jamnik V. Haemoglobin, blood volume, cardiac function, and aerobic power. *Canadian journal of applied physiology = Revue canadienne de physiologie appliquée*. 1999;24(1):54-65.
4. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, Wulf SK, Johns N, Lozano R, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood*. 2014;123(5):615-24.
5. Le CH. The Prevalence of Anemia and Moderate-Severe Anemia in the US Population (NHANES 2003-2012). *PloS one*. 2016;11(11):e0166635.
6. Li M, Hu Y, Mao D, Wang R, Chen J, Li W, et al. Prevalence of Anemia among Chinese Rural Residents. *Nutrients*. 2017;9(3).
7. Hange D, Mehlig K, Lissner L, Guo X, Bengtsson C, Skoog I, et al. Perceived mental stress in women associated with psychosomatic symptoms, but not mortality: observations from the Population Study of Women in Gothenburg, Sweden. *International journal of general medicine*. 2013;6:307-15.
8. Rodstrom K, Bengtsson C, Milsom I, Lissner L, Sundh V, Björkelund C. Evidence for a secular trend in menopausal age: a population study of women in Gothenburg. *Menopause (New York, NY)*. 2003;10(6):538-43.
9. Percy L, Mansour D, Fraser I. Iron deficiency and iron deficiency anaemia in women. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2017;40:55-67.
10. Sjöberg A, Hulthén L. Comparison of food habits, iron intake and iron status in adolescents before and after the withdrawal of the general iron fortification in Sweden. *European journal of clinical nutrition*. 2015;69(4):494-500.
11. World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. *Mineral Nutrition Information System*. Geneva: World Health Organization; 2011.
12. Gahrton G, Juliusson G. *Blodets sjukdomar : lärobok i hematologi*. Lund: Studentlitteratur; 2012.
13. Landahl G, Adolfsson P, Borjesson M, Mannheimer C, Rodger S. Iron deficiency and anemia: a common problem in female elite soccer players. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*. 2005;15(6):689-94.
14. Birgegård G BK, Ljung R. Anemier: *Läkemedelsboken*; 2017 [2019-03-05]. Available from: <https://lakemedelsboken.se/kapitel/blod/anemier.html>.

15. Nilsson-Ehle H HB. Anemi, järnbrist: Internetmedicin; 2019 [2019-03-05]. Available from: <https://www.internetmedicin.se/page.aspx?id=335>.
16. Schop A, Kip MM, Stouten K, Dekker S, Riedl J, van Houten RJ, et al. The effectiveness of a routine versus an extensive laboratory analysis in the diagnosis of anaemia in general practice. *Annals of clinical biochemistry*. 2018;55(5):535-42.
17. Buttarello M. Laboratory diagnosis of anemia: are the old and new red cell parameters useful in classification and treatment, how? *International journal of laboratory hematology*. 2016;38 Suppl 1:123-32.
18. Toki Y, Ikuta K, Kawahara Y, Niizeki N, Kon M, Enomoto M, et al. Reticulocyte hemoglobin equivalent as a potential marker for diagnosis of iron deficiency. *International journal of hematology*. 2017;106(1):116-25.
19. Kassebaum NJ. The Global Burden of Anemia. *Hematology/oncology clinics of North America*. 2016;30(2):247-308.
20. World Health Organization. Global nutrition targets 2025: anaemia policy brief (WHO/NMH/NHD/14.4). Geneva: World Health Organization; 2014.
21. Rybo E, Bengtsson C, Hallberg L. Iron status of 38-year-old women in Gothenburg, Sweden. *Scandinavian journal of haematology Supplementum*. 1985;43:41-56.
22. Marcewicz LH, Anderson BL, Byams VR, Grant AM, Schulkin J. Screening and Treatment for Iron Deficiency Anemia in Women: Results of a Survey of Obstetrician-Gynecologists. *Maternal and child health journal*. 2017;21(8):1627-33.
23. Marx JJ. Iron deficiency in developed countries: prevalence, influence of lifestyle factors and hazards of prevention. *European journal of clinical nutrition*. 1997;51(8):491-4.
24. Sekhar DL, Murray-Kolb LE, Kunselman AR, Weisman CS, Paul IM. Differences in Risk Factors for Anemia Between Adolescent and Adult Women. *Journal of women's health (2002)*. 2016;25(5):505-13.
25. Greer JP. *Wintrobe's clinical hematology* [Elektronisk resurs]. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2013.
26. Leifert JA. Anaemia and cigarette smoking. *International journal of laboratory hematology*. 2008;30(3):177-84.
27. Lima PS, Campos ASD, Correa CS, Dias CJM, Mostarda CT, Amorim CEN, et al. Effects of Chronic Physical Activity on Glomerular Filtration Rate, Creatinine, and the Markers of Anemia of Kidney Transplantation Patients. *Transplantation proceedings*. 2018;50(3):746-9.
28. Sanchis-Gomar F, Banfi G, Pareja-Galeano H, Martinez-Bello V, Lippi G. Anemia, heart failure and exercise training. *International journal of cardiology*. 2013;165(3):587-8.
29. Boyadjiev N, Taralov Z. Red blood cell variables in highly trained pubescent athletes: a comparative analysis. *British journal of sports medicine*. 2000;34(3):200-4.

30. Eastwood A, Bourdon PC, Norton KI, Lewis NR, Snowden KR, Gore CJ. No change in hemoglobin mass after 40 days of physical activity in previously untrained adults. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. 2012;22(6):722-8.
31. Sawka MN, Convertino VA, Eichner ER, Schnieder SM, Young AJ. Blood volume: importance and adaptations to exercise training, environmental stresses, and trauma/sickness. *Medicine and science in sports and exercise*. 2000;32(2):332-48.
32. Lacombe C, Mayeux P. Biology of erythropoietin. *Haematologica*. 1998;83(8):724-32.
33. Bengtsson C, Blohmé G, Hallberg L, Hällström T, Isaksson B, Korsan-Bengtson K, et al. The study of women in Gothenburg 1968–1969—a population study: general design, purpose and sampling results. 1973;193(1-6):311-8.
34. Bengtsson C, Gredmark T, Hallberg L, Hallstrom T, Isaksson B, Lapidus L, et al. The population study of women in Gothenburg 1980-81--the third phase of a longitudinal study. Comparison between participants and non-participants. *Scandinavian journal of social medicine*. 1989;17(2):141-5.
35. Bengtsson C, Ahlqwist M, Andersson K, Bjorkelund C, Lissner L, Soderstrom M. The Prospective Population Study of Women in Gothenburg, Sweden, 1968-69 to 1992-93. A 24-year follow-up study with special reference to participation, representativeness, and mortality. *Scandinavian journal of primary health care*. 1997;15(4):214-9.
36. Bjorkelund C, Andersson-Hange D, Andersson K, Bengtsson C, Blomstrand A, Bondyr-Carlsson D, et al. Secular trends in cardiovascular risk factors with a 36-year perspective: observations from 38- and 50-year-olds in the Population Study of Women in Gothenburg. *Scandinavian journal of primary health care*. 2008;26(3):140-6.
37. World Health Organization. The global prevalence of anaemia in 2011. Geneva: World Health Organization; 2015.
38. SCB. Invandring till Sverige: Statistiska centralbyrån; 2019 [updated 2019-02-21. Available from: <https://www.scb.se/hitta-statistik/sverige-i-siffror/manniskorna-i-sverige/invandring-till-sverige/>.
39. Bjelland EK, Hofvind S, Byberg L, Eskild A. The relation of age at menarche with age at natural menopause: a population study of 336 788 women in Norway. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2018;33(6):1149-57.
40. Ley SH, Li Y, Tobias DK, Manson JE, Rosner B, Hu FB, et al. Duration of Reproductive Life Span, Age at Menarche, and Age at Menopause Are Associated With Risk of Cardiovascular Disease in Women. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(11).
41. Shadyab AH, Macera CA, Shaffer RA, Jain S, Gallo LC, Gass ML, et al. Ages at menarche and menopause and reproductive lifespan as predictors of exceptional longevity in women: the Women's Health Initiative. *Menopause (New York, NY)*. 2017;24(1):35-44.

42. Sahlgrenska Akademin Inof. H70 och våra andra populationsstudier. : Sahlgrenska akademien; [updated 2018-10-30. Available from: https://neurophys.gu.se/sektioner/psykiatri_och_neurokemi/neuropsyk/populationsstudier.
43. Theodorsson E, Berggren Söderlund M, Laurell C-B. Laurells Klinisk kemi i praktisk medicin. Tionde upplagan ed: Lund : Studentlitteratur; 2018.
44. Nilsson-Ehle H HH. Anemi, allmän utredning, akut behandling: Internetmedicin; 2019 [2019-03-05]. Available from: <https://www.internetmedicin.se/page.aspx?id=258>.
45. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011;140(6):1785-94.
46. Hunter TM, Boytsov NN, Zhang X, Schroeder K, Michaud K, Araujo AB. Prevalence of rheumatoid arthritis in the United States adult population in healthcare claims databases, 2004-2014. *Rheumatology international*. 2017;37(9):1551-7.
47. Grode L, Bech BH, Jensen TM, Humaidan P, Agerholm IE, Plana-Ripoll O, et al. Prevalence, incidence, and autoimmune comorbidities of celiac disease: a nation-wide, population-based study in Denmark from 1977 to 2016. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2018;30(1):83-91.