

For tidlig født

– utvikling av kondisjon og fysisk form som voksten

SAMMENDRAG

Barn født ekstremt for tidlig, før 28. svangerskapsuke, har en økt risiko for funksjonsnedsettelse og sykdommer senere i livet. Fysisk aktivitet har sterk sammenheng med god helse og reduserer risikoen for en rekke sykdommer. Premature ser derimot ut til å være mindre fysisk aktive.

For å undersøke fysisk kapasitet hos de som er født ekstremt for tidlig, ble to grupper med ekstremt premature født i 1982–85 og 1991–92 undersøkt og testet sammen med matchede terminfødte kontrollere. De ble testet på tredemølle med syv års mellomrom, i 2001 og 2008.

De som er født prematurt, har ca. 10 % lavere fysisk kapasitet i forhold til terminfødte kontrollere, men med gjennomsnittsverdier innenfor normalområdet. Vi fant ingen assosiasjon med nyfødthistorikken, eller lungefunksjonen, men vi fant en signifikant sammenheng med grad av fysisk aktivitet på fritiden. De premature tenderte til å være mindre fysisk aktive. Utviklingen fra 10–18 og 18–25 år var lik i begge grupper.

Et klinisk perspektiv er sammenheng mellom aktivitet og fysisk kapasitet hos de premature et svært positivt funn. Dette gir håp om at de premature kan øke sin fysiske kapasitet og muligens redusere risiko for sykdommer senere i livet.

Hege Synnøve Havstad Clemm, ph.d., barnelege og forsker tilknyttet Barnekliviken Haukeland universitetssykehus

KONTAKTADRESSE:

Hege Synnøve Havstad Clemm
Barnekliviken
Haukeland universitetssykehus
NO-5021 Bergen
hclemm@gmail.com

HEGE SYNNOVE HAVSTAD CLEMM

Skapelsen av et nytt liv er ett av verdens største underer. I løpet av et gjennomsnittlig 40 ukers svangerskap gjennomgår fosteret ulike faser, hvor organer dannes, modnes og forberedes til et selvstendig liv. Enkelte ganger skjer det at et barn fødes for tidlig, og jo tidligere det fødes, jo mer umodent og sårbart er det. Verdens helseorganisasjon (WHO) har definert prematur fødsel som fødsel før fullgåtte 37 uker, og en fødsel før uke 28 blir ofte karakterisert som ekstremt prematur (1).

Utviklingen innen medisin og teknologi de siste 10-årene har ført til at overlevelsen for de minste premature har økt dramatisk, fra nesten ingen på 1960-tallet til 40–75 % på 80-tallet og 80–90 % inn på 2000-tallet (2). En studie fra Norge

i perioden 1999–2000 som inkluderte 600 premature fødsler, viser at 80–90 % av de som nå fødes etter uke 25 overlever (3).

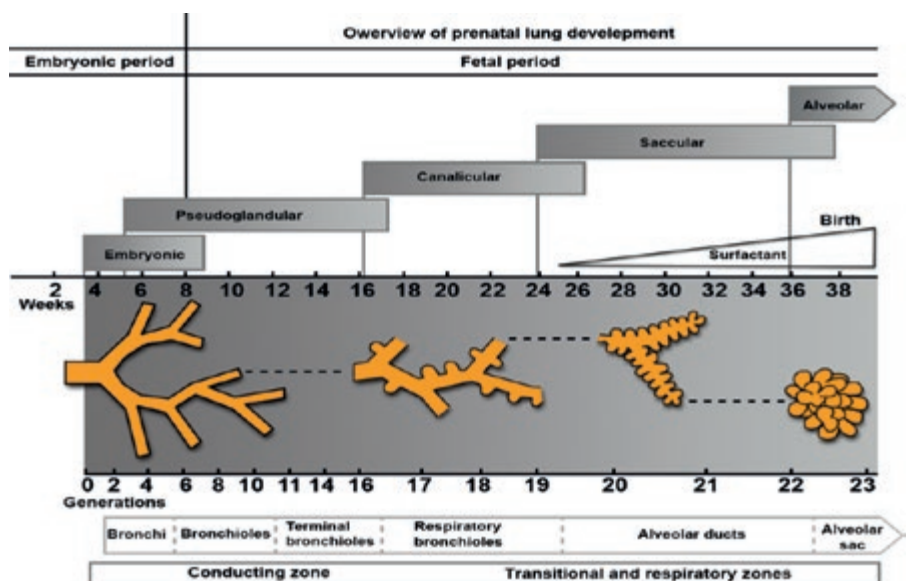
Det ligger et stort ansvar i å flytte disse grensene og det er nå en betydelig gruppe mennesker som hjelpes til å overleve som tidligere ikke ville klart seg. Det er derfor viktig å finne ut hvordan det går med disse på lang sikt, for blant annet å kunne legge til rette slik at langtidsutfallet blir best mulig.

Risikofaktorer ved for tidlig fødsel

Fysisk aktivitet vet vi er viktig for alle, uansett utgangspunkt og alder. Grunnet for fysisk aktivitet legges i stor grad som barn, og er viktig for en

FIGUR 1. Oversikt over prenatal lungeutvikling

ILL. FRA DOKTORAVHANDLINGEN TIL HEGE CLEMM, UTARBEIDET AV THOR ERIK ELLINGSEN





For tidlig fødte har høyere risiko for hjerte-karsykdommer og andre livsstilsrelaterte lidelser. Studier viser også at premature ser ut til å være mindre fysisk aktive enn terminfødte i ungdomsårene. FOTO: COLOURBOX

normal vekst og utvikling gjennom barnealderen (4). Vi vet fra flere studier at det er sammenheng mellom grad av fysisk aktivitet og helse, og at fysisk aktivitet både forebygger sykdom og er med på å bedre utfallet av sykdom (5). Flere studier har derimot vist at de som er født prematurt, har høyere risiko for hjerte-karsykdommer og andre livsstilsrelaterte lidelser (6–10). Det er også studier som viser at premature ser ut til å være mindre fysisk aktive enn terminfødte (11, 12). Hvorfor det er slik, kan ha ulike forklaringer.

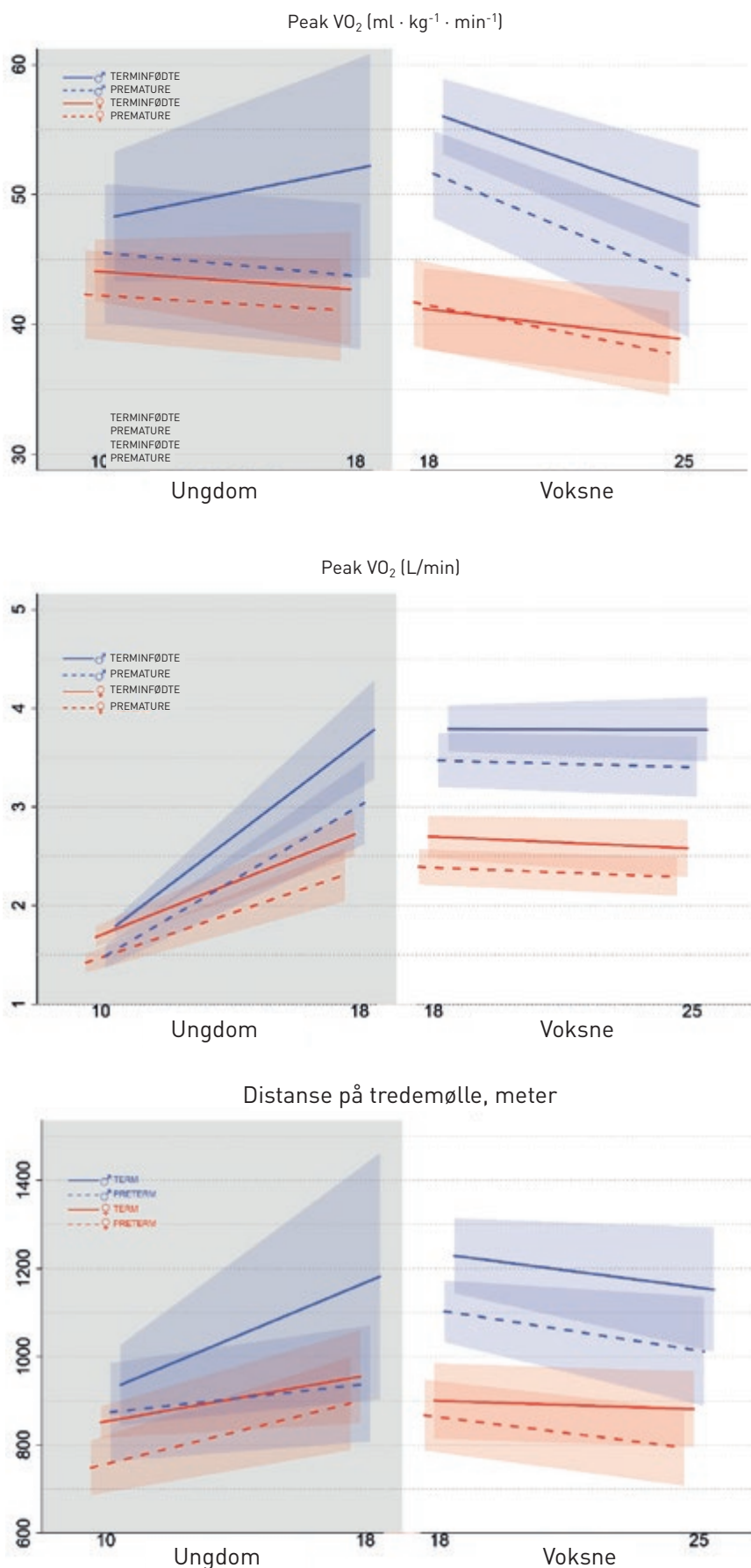
Det finnes flere årsaker til at barn fødes for tidlig, og mange er fremdeles ukjente (13). Forholdene intrauterint kan i enkelte tilfeller være så lite optimale at det kan være bedre å bli født for tidlig. Når et barn fødes ekstremt for tidlig, vil det føre til at det lever de siste tre månedene av svangerskapet utenfor livmoren, og de vil ikke lenger være beskyttet mot lys, lyd og fysisk påkjenning. Fra en situasjon hvor mor har ernært og pustet for barnet, skal barnet nå drive gassutveksling gjennom egne lunger, og alle kroppens organer blir stilt større krav til enn hva de er modne for. For å hjelpe barnet til overlevelse i en slik situasjon, kreves det omfattende intensiv medisin, og det som fører til overlevelse på kort sikt, kan potensielt være skadelig på lang sikt.

Selv om alle organer er umodne og kan innebære en risiko for det premature barnet, er det lungene som per i dag er det mest essensielle organet for overlevelse. Lungene utvikler seg gjennom svangerskapet som et tre, med et gradvis økende antall forgreninger. Transportsonene for luft utvikles først, og fra uke 17–19 begynner utvikling av celler og forgreninger som skaper grunnlag for gassutveksling. Når man fødes i uke 23, er lungene svært umodne og det er vanskelige forhold for gassutveksling. Det er en forholdsvis tykk membran mellom luft og blod, og det er få, store og uferdige alveoler som samlet gir liten overflate for gassutvekslingen. I tillegg er det liten eller ingen produksjon av surfaktant som kreves for å holde alveolene åpne (14) (FIGUR 1).

Flere ekstremt premature har derfor en stor risiko for å utvikle en kronisk lungesykdom som kalles bronkopulmonal dysplasi (BPD) (15). Dette er en lungesykdom som defineres og graderes etter varighet og grad av oksygentilskudd, men som på samme tid også er en tilstand som er avhengig av oksygentilskudd. Oksygen kan antagelig også bidra til skade, gjennom frie oksygenradikaler. Intensiv nyfødtemedisin er derfor en virksomhet som fortsatt er sterkt basert på fingerspissfølelse og legekunst.

Premature barn har med seg en

rekke risikofaktorer ut i livet som kan føre til både funksjonsnedsettelse og senere sykdom. Ugunstige forhold intrauterint, en nyfødtperiode preget av endrede vekst og modningsforhold for kroppens organer, infeksjoner, samt negative langtidskonsekvenser av livreddende behandling, vil alt kunne øke risikoen for sykdom senere i livet. Fysiologisk vil disse forutsetningene kunne spille inn på evnen til å oppnå god fysisk kapasitet. Begrensningene vil kunne være både på lungenivå (16, 17) hvor oksygen tas opp, i forhold til oksygentransport i hjerte-karsystemet (18–20), eller dreie seg om endret sammensetning av muskelfibere (21) og endret oksygenomsetning. Et prematurt barn vil også kunne ha begrensninger som går på nevrologisk funksjon og koordinasjon (22, 23). Dette vil kunne påvirke evnen til å mestre ulike former for fysisk aktivitet og potensielt føre til mindre deltakelse i sosial lek og fysisk utfoldelse i ung alder, kanskje spesielt hos gutter. Hvilket miljø en vokser opp i og hvilke muligheter som ligger til rette, vil nok ha stor betydning i forhold til deltakelse. I tillegg har premature barn, på lik linje med alle andre, sine genetiske forutsetninger for fysisk kapasitet, selv om arv nok spiller en mindre rolle enn miljø når det gjelder det å være normalt aktiv. ▶



FIGUR 2. Forskjeller i fysisk kapasitet målt ved maksimalt oksygenopptak hos for tidlig fødte sammenlignet med terminfødte, fra 10–18 år og 18–25 år. Forskjellen i oksygenopptak var størst hos gutter. Utvikling i fysisk kapasitet fra 10–18 år og fra 18–25 år var den samme hos prematurt fødte som terminfødte kontroller.

Det finnes mange måter å beskrive en persons evne til å være fysisk aktiv på. Fysisk kapasitet kan defineres som evnen til å utføre en gitt anstrengelse over tid. Man kan måle dette på ulike måter, men peak oksygenopptak, eller peak VO_2 , brukes mye. Peak VO_2 representerer den største mengden oksygen som kroppen kan ta opp og bruke i løpet av ett minutt, og anses som det beste målet for fysisk kapasitet og er også et av de mest brukte (24).

Peak VO_2 har vist seg å være et viktig mål for sykdomsrisiko. Lave verdier korrelerer med dårlig helse og høy risiko for blant annet hjerte-karsykdommer (25–27). Flere studier har vist denne sammenhengen hos voksne, men det finnes også studier som viser sammenheng mellom peak VO_2 og risikofaktorer for senere hjerte-karsykdommer hos barn (28).

Fordi premature ser ut til å ha en høyere risiko for hjerte-karsykdommer og livsstilsrelaterte lidelser, er det interessant å studere fysisk kapasitet hos de som er født prematurt.

Oppfølgingsstudie

«Forskningsgruppen for oppfølging av risikobarn» ble etablert i Bergen på 2000-tallet for å kunne følge ekstremt prematurt fødte og studere hvilke konsekvensene det å være født prematurt får på ulike områder senere i livet. Gruppen har både nasjonal og regional utbredelse, men utgår fra Helse Vest og Universitetet i Bergen. Det er nå i hovedsak fire kohorter av ekstremt prematurt fødte barn som følges opp. De to eldste kohortene ble etablert med utgangspunkt i å undersøke lungefunksjon og fysisk kapasitet etter ekstrem prematuritet, og tre doktorgradsarbeider har direkte utgått fra dette arbeidet. Avhandlingen «Exercise capacity after extremely preterm birth – development from childhood to adulthood» ved Clemm i 2015 (29), hadde som hensikt å undersøke fysisk kapasitet hos ekstremt premature fra barn til voksen, sammenlignet med terminfødte kontroller. Det er hovedresultatene fra denne studien som presenteres i denne artikkelen.

Metode

To grupper ekstremt premature barn og unge voksne, samt individuelt matchede terminfødte kontrollgrupper ble etablert og undersøkt i 2001 (30). De to gruppene var født i fylkene Hordaland og Sogn og Fjordane i periodene 1982–85 og 1991–92. Gruppene ble undersøkt første gang i 2001 og var da henholdsvis 18 og 10 år gamle (31). Da de ble undersøkt for andre gang i 2008, var de henholdsvis 25 og 18 år gamle (32, 33). Totalt ble det født 84 premature som tilfredsstilte kriteriene i 1982–85, hvorav 51 levde ved inkluderingstidspunktet, 46 deltok og 40 fullførte tredemølletest. I perioden 1991–92 ble det født 46 premature som tilfredsstilte kriteriene, og 35 levde ved inkludering og alle gjennomførte første tredemølletest. I tillegg gjennomførte alle kontrollene tredemølletesten ved første undersøkelsestidspunkt. Alle deltagerne ble invitert til nye undersøkelser i 2008. Tredemølletest ble da gjennomført hos 34 premature og 33 kontroller født på 1980-tallet, og hos 26 premature og 22 kontroller født på 1990-tallet. Basert på resultatene fra 2001 var det ingen signifikante forskjeller mellom de som ble testet og de som ikke ble testet i 2008. Frafallet var også relativt likt hos både premature og kontroller.

For å teste fysisk kapasitet utførte vi en modifisert Bruce tredemølleprotokoll, hvor fart og helningsvinkel økte hvert 90'ende sekund. Denne protokollen gav testpersonen tid til å tilpasse seg situasjonen på tredemøllen, og vi mente gjennom dette å øke sjansene for å lykkes med testen. Det ble i tillegg utført omfattende lungefunksjonstester.

Hovedutfallet ved undersøkelsen var det høyest målte oksygenopptaket (peak VO₂) under tredemølletest, uttrykt både som liter/minutt og korrigert for kroppsstørrelse og uttrykt som ml/kg/min. Vi målte dessuten antall tilbakelagte meter under testen, da dette kan gi tilleggsinformasjon om prestasjonen. Vi hadde dessverre ikke objektive mål på hvor fysisk aktive deltagerne var på fritiden, slik man får det ved bruk av akselerometer og som i dag ville vært gullstandard. Vi brukte i stedet to validerte spørsmål: «1. Utenom



For tidlig fødte har lavere fysisk kapasitet enn normalfødte, men med målte verdier som ligger innenfor normalområdet ved 10 til 25 år års alder. For tidlig fødte bør derfor stimuleres til fysisk aktivitet for å redusere risiko for fremtidig sykdom. FOTO: COLOURBOX

skoletiden; hvor mange dager i uken driver du med idrett, eller mosjonerer du så mye at du blir andpusten og/eller svett? Og 2. Utenom skoletiden; hvor mange timer i uken driver du med idrett, eller mosjonerer du så mye at du blir andpusten og/eller svett?».

Resultater

Vi hadde en relativt høy oppslutning om disse studiene med over 80% deltagelse. Hovedfunnet var at de som var født ekstremt for tidlig, hadde gjennomsnittlig ca. 10% lavere oksygenopptak ved alle undersøkelsestidspunktene sammenlignet med de som var født til termin (31–33). Gjennomsnittsverdiene er allikevel innenfor det som kan regnes som normalt. Justert for vekt, var forskjellen i oksygenopptak størst hos guttene, mens jentene spesielt i den eldste kohorten fra 1980-tallet, var relativt like. Forskjellen i vekt mellom premature og kontroller var faktisk ikke signifikant forskjellig, selv om de premature guttene tenderte til å være litt tyngre og jenten litt lettere. Når vi studerte antall meter tilbakelagt på tredemøllen, fant vi de samme resultatene, det vil si at de som var født prematurt tilbakela en kortere distanse, og at forskjellene var størst blant guttene. Denne tilsynelatende kjønnsforskjellen var ikke signifikant når vi testet med interaksjonsanalyser, kanskje fordi gruppene var for små.

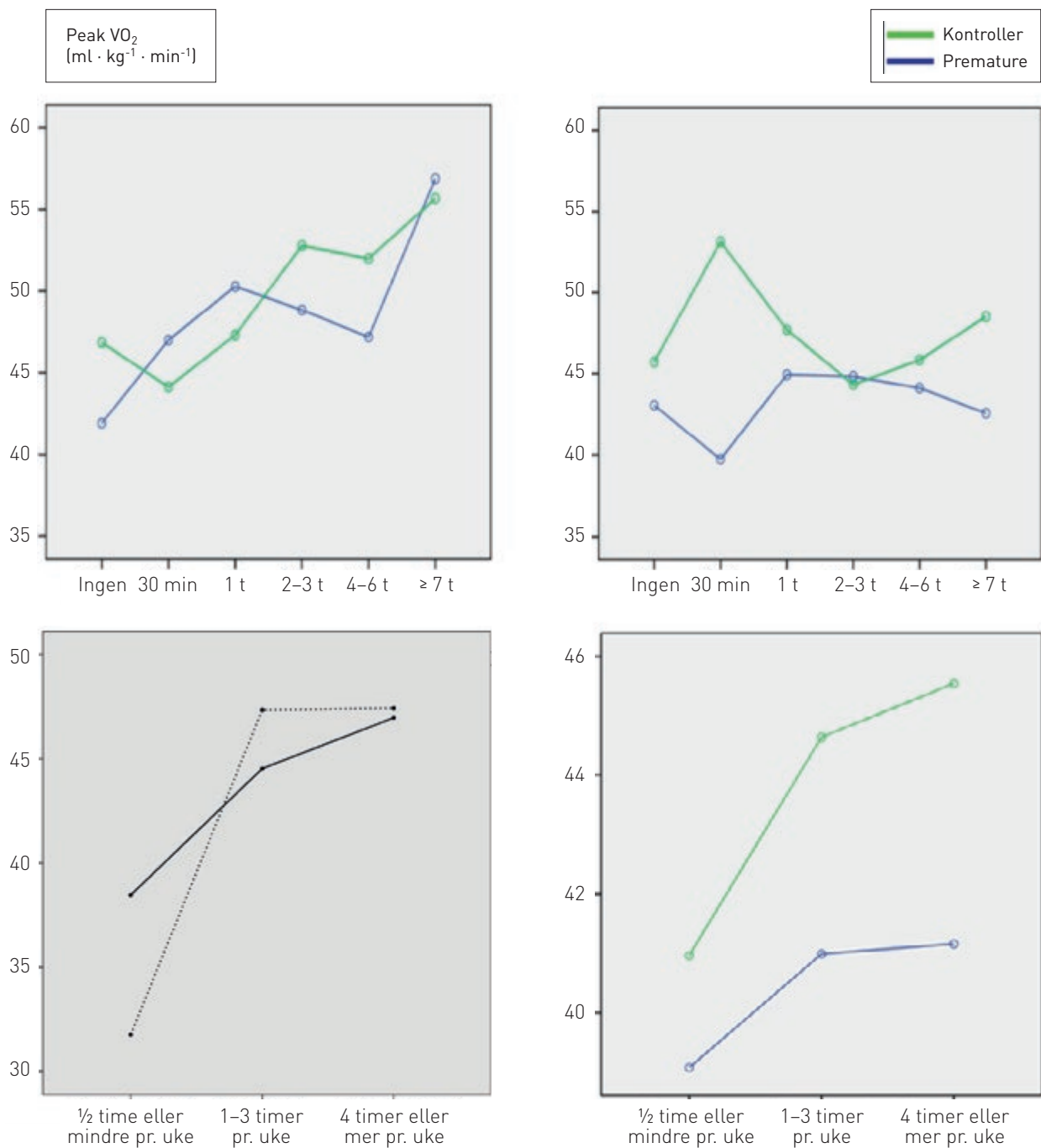
Utvikling i fysisk kapasitet fra 10 til 18 år, og fra 18 til 25 år var den samme hos de prematurt fødte som hos terminfødte kontroller (FIGUR 2).

Lungefunksjonen uttrykt som

forsert ekspiratorisk volum i ett sekund (FEV₁) var signifikant redusert hos de premature i begge våre kohorter, og den viste klar sammenheng med grad av lungesykdommen bronkopulmonal dysplasi (BPD) i nyfødtperioden (34–36). Vi studerte både på FEV₁ og på BPD isolert i forhold til fysisk kapasitet, men fant ingen assosiasjon.

Vi analyserte også om det var faktorer i nyfødthistorikken som kunne assosieres med fysisk kapasitet, uten at vi fant noen slik sammenheng, bortsett fra en svak assosiasjon mellom bruken av postnatale kortikosteroider og distanse løpt på tredemølle, men altså ikke noen sammenheng med oksygenopptak. Denne assosiasjonen var sterkest i 1991–92 kohorten.

I vår studie fant vi derimot størst sammenheng mellom rapportert fysisk aktivitet og målt fysisk kapasitet. De som var født for tidlig, tenderte til å være mindre fysisk aktive enn de som var født til termin. Denne forskjellen var tydeligst ved undersøkelsene i 2001, men den var også tilstede i 2008. Vi fant en positiv assosiasjon mellom oksygenopptak og rapportert trening ved alle tidspunkt bortsett fra ved 10 års alder. Som vist også i andre studier, kan det være vanskelig å finne sammenheng mellom trening og oksygenopptak i denne aldersgruppen. Vi undersøkte også om de som trente minst var de som hadde vært mest premature eller sykest i nyfødttiden eller om de hadde lavest lungefunksjon, men vi fant heller ingen slik sammenheng (FIGUR 3, SE SIDE 38).



FIGUR 3. Grad av fysisk aktivitet på fritiden har positiv sammenheng med målt oksygenoptak.
 GRAFENE ER SATT SAMMEN FRA TIDLIGERE PUBLISERTE FIGURER I TRE FORSKJELLIGE ARTIKLER

Diskusjon

Resultater fra vår oppfølgingsstudie viser at de som er født for tidlig ser ut til å ha lavere fysisk kapasitet i forhold til de som er født til termin. Studien hadde ikke mange deltakere, men antall deltagere var sammenlignbart med andre tilsvarende studier, og nok til at funnene i stor grad var signifikante. Funnet av lavere oksygenoptak hos de som er født for tidlig, støttes også av en nylig publisert metaanalyse på oksygen-

optak hos premature [37]. Gjennomsnittsverdiene hos de premature i vår studie var allikevel innenfor det som kan regnes som normalt, og over det man kan tenke utgjør en risiko for senere hjerte-karsykdommer [27]. Som nevnt tidligere, reduseres oksygenoptaket fysiologisk med økende alder [38], slik at de premature potensielt kan nå grensen for sykdomsrisiko tidligere.

Flere andre studier har blant annet fokusert på lungefunksjonen som den

begrensende faktoren for fysisk kapasitet hos premature [39, 40]. Også i våre kohorter var lungefunksjonen redusert, men det var ingen sammenheng mellom denne og målt fysisk kapasitet eller rapportert aktivitet. Vi fant heller ingen sammenheng med fysisk kapasitet og nyfødthistorikken. Premature er en sammensatt gruppe, og det er mulig vi ikke hadde store nok grupper til å påvise relevante forklaringsmodeller eller assosiasjoner i forhold til dette.

Vi fant derimot at de som var premature rapporterte at de var mindre fysisk aktive, og dette var den viktigste forklaringsmodellen vår i forhold til lavere oksygenopptak.

Det er mange faktorer som kan tenkes å redusere denne gruppens evne til å oppnå et høyt oksygenopptak, slik at en forskjell på kun 10% bør regnes som bra. Frem til 25 års alder ser det også ut til at både oksygenopptak og lungesfunksjon hos premature utvikler seg parallelt med hva man finner hos termifødte. Peak VO₂ begynner normalt gradvis å synke fra midten av 20-årene, slik at et høyt oksygenopptak er gunstig ikke bare i ungdommen, men også senere i livet. Trening kan motvirke denne fysiologiske nedgangen og føre til at man når nivåer forenlig med risiko for sykdom på et senere tidspunkt i livet. I et klinisk perspektiv er det derfor interessant og positivt at vi fant en klar assosiasjon mellom egenrapportert trening og fysisk kapasitet. Dette gir håp om at de som er født for tidlig kan øke sitt oksygenopptak på samme måte som termifødte. Sikker kunnskap om dette krever intervjuerstudier, og det gjenstår å se om man vil finne den samme assosiasjonen mellom oksygenopptak og fremtidig helse hos de som er født prematurt som man har vist i generelle populasjonsstudier.

Konklusjon

De som er født ekstremt for tidlig ser ut til å ha ca. 10% redusert fysisk kapasitet i forhold til termifødte kontroller. Gjennomsnittsverdiene var likevel godt innenfor det som regnes som normalt, og utviklingen fra 10 til 25 år foregikk parallelt med hva vi fant for termifødte kontroller. Grad av deltagelse i fysisk aktivitet forklarte best forskjellen i oksygenopptak. Dette gir håp om at de som er født for tidlig kan øke sitt oksygenopptak og derved redusere risiko for fremtidig sykdom.

Vi trenger mer kunnskap om dette, men regelmessig fysisk aktivitet er sjelden negativt hos barn og unge, og er antagelig et viktig tiltak i livet til denne voksende gruppen mennesker som alle fikk en tøff start i livet.

REFERANSER

1. WHO: Recommended Definitions, Terminology and Format for Statistical Tables Related to Perinatal Period and Use of a New Certificate for Cause of Perinatal Deaths. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1977; 56(3): 247-53.
2. Battin MR, Knight DB, Kuschel CA, Howie RN. Improvement in mortality of very low birthweight infants and the changing pattern of neonatal mortality: the 50-year experience of one perinatal centre. *J Paediatr Child Health* 2012; 48(7): 596-9.
3. Markestad T, Kaarensen PI, Ronnestad A, Reigstad H, Lossius K, Medbo S, et al. Early death, morbidity, and need of treatment among extremely premature infants. *Pediatrics* 2005; 115(5): 1289-98.
4. Wrotniak BH, Epstein LH, Dorn JM, Jones KE, Kondilis VA. The relationship between motor proficiency and physical activity in children. *Pediatrics* 2006; 118(6): e1758-65.
5. Warburton DE, Nicol CW, Bredin SS. Health benefits of physical activity: the evidence. *CMAJ* 2006 14; 174(6): 801-9.
6. Poon CY, Edwards MO, Kotecha S. Long term cardiovascular consequences of chronic lung disease of prematurity. *Paediatr Respir Rev* 2013; 14(4): 242-9.
7. de Jong F, Monuteaux MC, van Elburg RM, Gillman MW, Belfort MB. Systematic review and meta-analysis of preterm birth and later systolic blood pressure. *Hypertension* 2012; 59(2): 226-4.
8. Hofman PL, Regan F, Jackson WE, Jefferies C, Knight DB, Robinson EM, et al. Premature birth and later insulin resistance. *N Engl J Med* 2004; 351(21): 2179-86.
9. Crump C, Winkleby MA, Sundquist K, Sundquist J. Risk of hypertension among young adults who were born preterm: a Swedish national study of 636,000 births. *Am J Epidemiol* 2011; 173(7): 797-803.
10. Kajantie E, Hovi P. Is very preterm birth a risk factor for adult cardiometabolic disease? *Semin Fetal Neonatal Med* 2014; 19(2): 112-7.
11. Kajantie E, Strang-Karlsson S, Hovi P, Raikkonen K, Pesonen AK, Heinonen K, et al. Adults born at very low birth weight exercise less than their peers born at term. *J Pediatr* 2010; 157(4): 610-6.
12. Kaseva N, Wehkalampi K, Strang-Karlsson S, Salonen M, Pesonen AK, Raikkonen K, et al. Lower conditioning leisure-time physical activity in young adults born preterm at very low birth weight. *PLoS one*. 2012; 7(2): e32430.
13. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008; 371(9606): 75-84.
14. Smith LJ, McKay KO, van Asperen PP, Selvadurai H, Fitzgerald DA. Normal development of the lung and premature birth. *Paediatr Respir Rev* 2010; 11(3): 135-42.
15. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(7): 1723-9.
16. De Paepe ME, Mao Q, Powell J, Rubin SE, DeKoninck P, Appel N, et al. Growth of pulmonary microvasculature in ventilated preterm infants. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173(2): 204-11.
17. Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. *N Engl J Med* 2007; 357(19): 1946-55.
18. Lewandowski AJ, Augustine D, Lamata P, Davis EF, Lazdam M, Francis J, et al. Preterm heart in adult life: cardiovascular magnetic resonance reveals distinct differences in left ventricular mass, geometry, and function. *Circulation*. 2013; 127(2): 197-206.
19. Rudolph AM. Myocardial growth before and after birth: clinical implications. *Acta Paediatr* 2000; 89(2): 129-33.
20. Bensley JG, Stacy VK, De Matteo R, Harding R, Black MJ. Cardiac remodeling as a result of pre-term birth: implications for future cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2010; 31(16): 2058-66.
21. Colling-Saltin AS. Some quantitative biochemical evaluations of developing skeletal muscles in the human foetus. *J Neurol Sci* 1978; 39(2-3): 187-98.
22. Keller H, Ayub BV, Saigal S, Bar-Or O. Neuromotor ability in 5- to 7-year-old children with very low or extremely low birthweight. *Dev Med Child Neurol* 1998; 40(10): 661-6.
23. Falk B, Eliakim A, Dotan R, Liebermann DG, Regev R, Bar-Or O. Birth weight and physical ability in 5- to 8-yr-old healthy children born prematurely. *Med Sci Sports Exerc* 1997; 29(9): 1124-30.
24. Bassett DR, Jr., Howley ET. Limiting factors for maximum oxygen uptake and determinants of endurance performance. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32(11): 7-84.
25. Blair SN, Kohl HW, 3rd, Barlow CE, Paffenbarger RS, Jr., Gibbons LW, Macera CA. Changes in physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy and unhealthy men. *JAMA* 1995; 273(14): 1093-8.
26. Tjonna AE, Lee SJ, Rognum O, Stolen TO, Bye A, Haram PM, et al. Aerobic interval training versus continuous moderate exercise as a treatment for the metabolic syndrome: a pilot study. *Circulation* 2008; 118(4): 346-54.
27. Aspnes ST, Nilsen TI, Skaug EA, Bertheussen GF, Ellingsen O, Vatten L, et al. Peak oxygen uptake and cardiovascular risk factors in 4631 healthy women and men. *Med Sci Sports Exerc* 2011; 43(8): 1465-73.
28. Katzmarzyk PT, Malina RM, Bouchard C. Physical activity, physical fitness, and coronary heart disease risk factors in youth: the Quebec Family Study. *Prev Med* 1999; 29(Pt 1): 555-62.
29. Clemm H. Exercise Capacity After Extremely Preterm Birth - Development from childhood to adulthood (<http://bora.uib.no/handle/1956/10705>) [28.8.2015]
30. Halvorsen T. Lung sequela after premature birth. (<https://bora.uib.no/handle/1956/1553>) [17.2.2006]
31. Clemm H, Roksund O, Thorsen E, Eide GE, Markestad T, Halvorsen T. Aerobic capacity and exercise performance in young people born extremely preterm. *Pediatrics* 2012; 129(11): e97-e105.
32. Clemm HH, Vollsaeter M, Roksund OD, Markestad T, Halvorsen T. Adolescents who were born extremely preterm demonstrate modest decreases in exercise capacity. *Acta Paediatr* 2015; 104(11): 1174-81.
33. Clemm HH, Vollsaeter M, Roksund OD, Eide GE, Markestad T, Halvorsen T. Exercise capacity after extremely preterm birth. Development from adolescence to adulthood. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11(4): 537-45.
34. Vollsaeter M, Clemm HH, Satrell E, Eide GE, Roksund OD, Markestad T, et al. Adult respiratory outcomes of extreme preterm birth. A regional cohort study. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12(3): 313-22.
35. Vollsaeter M, Roksund OD, Eide GE, Markestad T, Halvorsen T. Lung function after preterm birth: development from mid-childhood to adulthood. *Thorax* 2013; 68(8): 767-76.
36. Halvorsen T, Skadberg BT, Eide GE, Roksund OD, Carlsen KH, Bakke P. Pulmonary outcome in adolescents of extreme preterm birth: a regional cohort study. *Acta Paediatr* 2004; 93(10): 1294-300.
37. Edwards MO, SJ; Lowe J; Watkins W; Henderson A. Kotecha S. Effect of preterm birth on exercise capacity: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol* 2015; 50: 293-301.
38. Edvardsen E, Scient C, Hansen BH, Holme IM, Dyrstad SM, Anderssen SA. Reference values for cardiorespiratory response and fitness on the treadmill in a 20- to 85-year-old population. *Chest* 2013; 144(1): 241-8.
39. Pianosi PT, Fisk M. Cardiopulmonary exercise performance in prematurely born children. *Pediatr Res* 2000; 47(5): 653-8.
40. Bader D, Ramos AD, Lew CD, Platzker AC, Stable MW, Keens TG. Childhood sequelae of infant lung disease: exercise and pulmonary function abnormalities after bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1987; 110(5): 93-9.