

Marit Anderson

**Samanhengen mellom utbreiing av kroniske smerter og
fibromyalgi hjå foreldre og fibromyalgi hjå dei vaksne
barna deira – Helseundersøkinga i Nord-Trøndelag**

Masteroppgåve i bevegelsesvitskap

Trondheim, juni 2015

NTNU

Det medisinske fakultet

Institutt for nevromedisin

SAMANDRAG

Bakgrunn

Kroniske smerter er eit utbreidd helseproblem med negative konsekvensar både for dei som er råka og for samfunnet. Fibromyalgi (FM) er ein diagnose tett knytt til kroniske smerter, og det er funne at førekomst av kroniske smerter og FM i tidlegare generasjonar er ein risikofaktor for å utvikle FM. Likevel er det lite forskning som har sett på samanhengen mellom kronisk utbreidd smerte og FM hjå foreldre og førekomsten av FM hjå dei vaksne barna deira.

Føremål

Føremålet med denne studien er å undersøkje om utbreiinga kroniske smerter og FM hjå foreldre er relatert til førekomst av FM hjå dei vaksne barna deira. I tillegg vil ein sjå om desse samanhengane avheng av grad av fysisk aktivitet hjå barna.

Metode

Studien baserer seg på 11549 familietrioar, beståande av mor, far og barn, som har delteke i Helseundersøkinga i Nord-Trøndelag (HUNT). Undersøkinga har kartlagt førekomst av kroniske smerter og FM, samt fleire helse- og livsstilsrelaterte faktorar. Data på foreldra er henta frå HUNT 2 (1995–1007), medan data på barna er henta frå HUNT 3 (2006–2008). Logistisk regresjon er nytta for å berekne odds ratio (OR) med 95 % konfidensintervall (KI) for samanhengen mellom kroniske smerter og FM hjå foreldra og FM hjå barna.

Resultat

OR for samanhengen mellom FM hjå mor og FM hjå barn var 2,6 (95 % KI 1,8–3,8). Me fann også eit dose–respons-forhold mellom utbreiing av kroniske smerter hjå foreldra og FM hjå barna (p for trend $< 0,001$ for mor og $0,002$ for far). Spesielt sterk var samanhengen dersom både mor og far rapporterte 5–10 smertepunkt eller FM (OR = 3,6 (95 % KI 1,9–7,0)). I tillegg var OR for samanhengen mellom FM hjå mor og FM hjå barna lågare for dei fysisk aktive barna samanlikna med dei inaktive (OR høvesvis 2,3 (95 % KI 1,5–3,6) og 3,7 (95 % KI 1,6–8,5)).

Konklusjon

Resultata frå denne studien indikerer ein positiv samanheng mellom kroniske smerter og FM hjå foreldre og FM hjå dei vaksne barna deira. Samanhengen er sterkast dersom begge foreldra rapporterer høgaste grad av utbreidd smerte og FM, men det er også ein sterk samanheng mellom mor og barn, uavhengig av kva far rapporterer. Resultata viser også at fysisk aktivitet hjå barna til ein viss grad kan redusere styrken på samanhengen mellom FM hjå mor og FM hjå barna.

Føreord

Først av alt må eg få takke rettleiaren min, Tom Ivar Lund Nilsen, for god og tydeleg rettleiing gjennom heile masterperioden. Eg vil også rette ei takk til medstudentane mine, spesielt Y, for å ha gjort mastertida eit fint tilvære å vere i.

Takk til Marianne for kyndig korrekturlesing, og ikkje minst takk til Olav for å ha heia på meg heile vegen.

INNHALD

INTRODUKSJON	9
METODE	11
Studiepopulasjon	11
Familielokpling	11
Variablane	12
Statistikk.....	13
RESULTAT	14
DISKUSJON	19
Konklusjon	23
REFERANSAR.....	24

INTRODUKSJON

Kronisk smerte er ei vanleg liding i samfunnet i dag, med ein prevalens i Europa på 19 % (1–3). I Noreg er prevalensen funne heilt opp i 24 %, der 57 % av desse rapporterte at dei kroniske smertene var uspesifikke, noko som tyder på at etiologien er ukjend (1). Fleire av dei som opplever denne typen smerte har ofte meir enn éin smertelokalisasjon, og eit spesialtilfelle av slik utbreidd smerte er fibromyalgi (FM) (1, 4, 5). For å oppfylle definisjonen på FM er det tre kriterium som må møtast (4). Det første kriteriet er smerte i tre av dei fire kroppskvadrantane, som er delte inn med utgangspunkt i éi horisontal og éi vertikal linje gjennom navlen. Det andre er at ein må ha utslag på 11 av 18 definerte tenderpunkt, som vil seie at eit trykk på 4 kg/cm² eller mindre på dette punktet er vondare enn eit tilsvarande trykk andre stader på kroppen. I tillegg må smertene vere kroniske, altså ha vart i meir enn tre månadar. Desse kriteria indikerer at FM er relatert til både nedsett smerteterskel og utbreidd og langvarige smerter (4). Grada av kor alvorlege smertene er, som er eit uttrykk for i kva grad ein vert hemma og avgrensa av smertene, kan variere veldig mellom personar med FM (6). På verdsbasis er prevalensen av FM funne å vere 2,7%, og at prevalensen er høgare hjå kvinner enn hjå menn (7-9). Det er også funne at dei som har FM har høgare intensitet på smertene, færre periodar utan smerte og at smertene er meir alvorlege enn hjå personar som har kronisk utbreidd smerte utan at dei når definisjonen på FM (5).

Det er naturlegvis stor likskap mellom kronisk utbreidd smerte og FM, og begge tilstandane er mellom anna assosierte med dårleg livskvalitet, både for dei som er råka og familien deira (3, 10-13). Til dømes opplever fleire at smertene gjer at ein får søvnproblem og at ein vert hindra i å delta i fritidsaktivitetar (10, 14). I tillegg kan sjukemeldingar og utbetaling av trygdeutgifter gjere at det vert kostbart for samfunnet, då det er funne at 60 % av dei som opplever kroniske smerter enten er delvis eller heilt forhindra i å delta i arbeid utanfor heimen (3, 10). Trass i at det er mykje ein ikkje veit om kvifor kronisk uspesifikke smerter og FM oppstår, har studiar funne at det å vere kvinne, ha låg sosioøkonomisk status og førekomst av smerter i tidlegare generasjonar kan auke risikoen (15-17). Livsstilsfaktorar som fysisk inaktivitet og overvekt/fedme er også funne å auke risikoen (8). Samanhengen mellom fysisk inaktivitet og FM er funne spesielt hjå kvinner, medan eit dose-respons-forhold mellom BMI og utbreidd smerte er funne hjå både kvinner og menn (8, 18-20).

Det er få studiar som har sett på FM som utfall, men ettersom smerter er ein del av diagnostiseringskriteria for FM, kan studiar som har sett på meir generelle kroniske smerter truleg relaterast til FM. Smertestudier på ein- og toegga tvillingar har funne at det truleg finst éin, eller fleire, genetiske komponentar som bidreg i smerteutviklinga, og også i måten ein tolererer smerte på (21-25). Uansett vil det vere eit samspel mellom arv og miljø, slik at like genetiske faktorar kan kome til uttrykk på ulike måtar (26, 27). Predisponerande faktorar kan difor truleg modifierast av til dømes livsstilsfaktorar. Dette samspelet visast også gjennom studiar som har sett på førekomst av smerter i tidlegare generasjonar som ein risikofaktor for utvikling av smerter, der det er funn som tydar på at førekomsten av smerter kan vere eit produkt av både arv og miljø (16, 17, 21-25, 28). Det er også føreslått ein gen–kjønn–miljø-interaksjon med tanke på smerteutvikling, men forskinga er ikkje einstemming med tanke på spørsmål knytt til om kjønn har ein innverknad på i kva grad ein kan arve smerter (25, 29, 30). Hocking et al. (31) fann i ein studie at delen av genetikk relatert til overføring av alvorleg kronisk smerte var to gonger delen relatert til mild kronisk smerte. I denne studien var mild kronisk smerte definert som kroniske smerter med låg intensitet og som var lite hemmande, medan alvorleg kronisk smerte var kroniske smerter som var sær s hemmande og avgrensande (6).

Sett vekk frå tvillingstudiar har det vore relativt lite forskning som har gått direkte på generasjonssamanhengen mellom familiemedlem med kronisk smerte, og FM spesielt. Blant dei studia som finst er resultata også litt blanda, både med tanke på resultat og kva som har vore fokusområde. Til dømes fann Hoftun et al. (32) ein samanheng mellom kroniske smerter hjå foreldra og barna deira, medan Jones et al. (33), som hadde fokus på lært åtferd, fann ikkje ein slik samanheng. I begge desse studia var barna unge (høgaste alder var 18 år), og ettersom FM er eit smertesyndrom som oftast vert utvikla i vaksen alder, vil det difor vere behov for forskning som ser på kva som hender når barna vert vaksne (15, 23, 34).

Føremålet med denne studien er difor å undersøkje samanhengen mellom utbreiinga av kronisk smerte og FM hjå foreldre og førekomst av FM hjå dei vaksne barna deira. Ein vil også sjå om desse samhengane avheng av grad av fysisk aktivitet hjå barna. Når barn vert omtala i denne studien vidare er det difor i relasjon til foreldre, uavhengig av alder på barna. Å få kunnskap om korleis ein kan førebygge FM er viktig. Både på grunn av personane si eiga velferd, og for å kunne redusere den samfunnsøkonomiske tyngda. Som nemnt har ikkje FM

ein tydeleg etiologi, men ved å freiste å kartlegge enkelte av risikofaktorane kan ein få eit meir heilskapleg bilete av denne lidinga.

METODE

Studiepopulasjon

Helseundersøkinga i Nord-Trøndelag (HUNT) er ei langsgåande helseundersøking av innbyggjarane i Nord-Trøndelag, Noreg. Alle innbyggjarane i fylket, 20 år eller eldre, fekk tilbod om å delta, først mellom 1984–1986 (HUNT 1), så 1995–1997 (HUNT 2) og sist 2006–2008 (HUNT 3). Responsrata for HUNT 1, HUNT 2 og HUNT 3 var høvesvis 89,4% (77212 deltakande av 86404 inviterte), 69 % (65237 av 93898) og 54 % (50807 av 93860) (35).

Undersøkinga er utarbeidd som spørjeskjema, som hentar informasjon om helse- og livsstilsfaktorar, som til dømes muskel- og skjelettplagar og fysisk aktivitetsnivå. I tillegg utførte eit profesjonelt helsepersonell kliniske testar på deltakarane for å kartlegge mellom anna ulike antropometriske mål. Undersøkinga var frivillig, og deltakarane har skrive under eit skriftleg samtykke. Studien er godkjend av Regional Etisk Komité Midt. Meir informasjon om HUNT kan finnast på www.ntnu.no/hunt.

Familiekopling

Ved hjelp av kvart enkelt subjekt sitt personnummer har Familieregisteret ved Statistisk Sentralbyrå informasjon om slektskap mellom foreldre og barn, som me har nytta til å kople saman familietrioar (mor, far og barn). I studien er trioar med fullstendig informasjon om kroniske muskel- og skjelettsmerter (foreldre) og informasjon om FM-førekost (foreldre og barn) inkluderte. Alle trioar som inneheldt foreldre utan informasjon om variablane alder, BMI, utdanning eller fysisk aktivitetsnivå er utelatne, for å få likt utval både før og etter justering for konfunderar. Dette gjev 11549 familietrioar inkludert i analysane. Etersom det i HUNT 1 ikkje er kartlagt muskel- og skjelettsmerter, nyttar denne studien seg berre av data frå HUNT 2 og HUNT 3. Data på foreldre er henta frå HUNT 2, medan data på barn er henta frå HUNT 3.

Variablane

Utfall

For å kartlegge FM blant barna vart deltakarane i HUNT 3 spurde spørsmålet «Har du, eller har du nokon gong hatt fibromyalgi?», med svaralternativa «ja» eller «nei».

Eksponering

Kronisk smerte og FM frå HUNT 2 er nytta som eksponeringsvariablar. Deltakarane fekk spørsmålet «Har du i løpet av det siste året vore plaga med smerter og/eller stivleik i musklar og ledd som har vart i minst tre månader samanhengande», som eit mål på kronisk smerte. Her var svaralternativa «ja» eller «nei». Om ein svare «ja» vart ein vidare spurd om å spesifisere lokalisasjon av smertene («nakke», «skuldrer (aksler)», «olbogar», «handledd, hender», «bryst/mage», «øvre del av ryggen», «korsryggen», «hofter», «kne», «okler, føter»). Her skulle ein ikkje sette «ja» eller «nei», men berre markere dei aktuelle lokalisasjonane. Ein skulle også markere den lokalisasjonen der smertene hadde vart lengst. Dei sistnemnde høva vart seinare koda om til «ja». For å få eit mål på smerteutbreiinga til foreldra vart det laga ein ny variabel kor smertepunkta vart summerte saman. Denne variabelen vart seinare klassifisert til kategoriane «0», «1–2», «3–4» og «5–10», som viser til talet på rapporterte smertepunkt. Dei skulle også svare på spørsmålet «Har ein lege nokon gong sagt at du har/har hatt fibromyalgi (fibrositt/kronisk smertesyndrom)?», med «ja» og «nei» som svaralternativ. Det var difor ein mogelegheit at subjekta kunne både svare at dei hadde kronisk utbreidd smerte og FM, og i desse høva vart subjekta berre sette under kategorien FM. På den måten eliminerte me også mogelegheita for at subjekt med FM-diagnose gjekk inn i analysane der me såg på utbreiinga av kroniske smerter hjå foreldra i samanheng med FM hjå barna.

Andre variablar

Det fysiske aktivitetsnivået til foreldra vart funne med spørsmålet «Korleis har din fysiske aktivitet i fritida vore det siste året? Tenk deg eit gjennomsnitt per veke for året. Arbeidsveg reknast som fritid.» i HUNT 2. Svaralternativa var delte i to kategoriar; «Lett aktivitet (ikkje sveitt/andpusten)» og «Hard fysisk aktivitet (sveitt/andpusten)», kor ein under kvar av desse skulle angi tal på timar per veke («Ingen», «Under 1», «1–2» eller «3 og meir»). Svare vart vidare brukte til å lage ein ny variabel for aktivitetsnivået med kategoriane «inaktiv» (ingen

lett eller hard aktivitet), «lågt» (< 3 timar lett og ingen hard aktivitet), «medium» (≥ 3 timar lett og/eller < 1 time hard aktivitet), «høgt» (alle lett og ≥ 1 time hard aktivitet) og «ukjend». Barna sitt aktivitetsnivå vart henta frå HUNT 3, med spørsmålet «Kor ofte driv du mosjon? Ta eit gjennomsnitt. Med mosjon meiner me at du t.d. gjeng tur, gjeng på ski, svømmer eller driv trening/idrett». Svaralternativa her var «Aldri», «Sjeldnare enn éin gong i veka», «Éin gong i veka», «2-3 gonger i veka» og «Om lag kvar dag». Denne variabelen vart koda om til «inaktiv» (0 eller < 1 gong fysisk aktiv/veke) og «aktiv» (≥ 1 gong fysisk aktiv/veke).

Som eit mål på foreldra sin sosioøkonomiske status vart data på utdanningsnivå frå HUNT 2 henta inn. Subjekta svara på spørsmålet «Kva utdanning er den høgaste du har fullført?». Svaralternativa var «Grunnskule 7–10 år, framhaldsskule, folkehøgskule», «Realskule, middelskule, yrkesskule, 1–2-årig vidaregåande skule», «Artium, øk.gymnas, allmennfagleg retning i vidaregåande skule», «Høgskule/universitet, mindre enn 4 år» og «Høgskule/universitet, 4 år eller meir». Svaralternativa vart vidare kategorisert som «lågt» (grunnskule 7–10 år, framhaldsskule, folkehøgskule), «medium» (realskule, middelskule, yrkesskule, 1–2-årig vidaregåande skule, artium, øk.gymnas, allmennfagleg retning i vidaregåande skule), «høgt» (høgskule/universitet, mindre enn 4 år eller 4 år eller meir) og «ukjend».

Under dei kliniske testane vart høgd (runda av til næraste centimeter) og kroppsmasse (runda av til næraste kilogram) målt, og BMI (kg/m^2) er rekna ut ved å dividere kroppsmassen med kvadratet av høgda.

Statistikk

I hovudanalysen nytta me logistisk regresjon for å berekne odds ratio (OR) med 95 % konfidensintervall (KI) for samanhengen mellom kroniske smerter og FM hjå foreldra og FM hjå barna, i tillegg til at me justerte for moglege konfunderar. Då konfunderane skal vere relaterte både til utfallet og eksponeringa gjekk me ut frå at det var foreldrefaktorar, heller enn barnefaktorar, som ville ha innverknad på samanhengen (36). Konfunderar me valde var då alder (kontinuerleg), BMI (kontinuerleg), utdanningsnivå (lågt, medium, høgt, ukjend) og fysisk aktivitetsnivå (inaktiv, lågt, medium, høgt, ukjend). Analysane vart også justerte for kjønn til barn, og den andre forelderens sin FM. For å sjå på dose–respons–forholdet mellom smerteutbreiinga hjå foreldre og FM blant barna gjorde me ein trend-test ved å handsame

smertepunktvariabelen som ein ordinalvariabel. Me har også gjort analysar kor barna er stratifiserte etter fysisk aktivitetsnivå; inaktiv (0 eller < 1 gang fysisk aktiv/veke) eller aktiv (≥ 1 gang fysisk aktiv/veke), samt testa for interaksjon, for å kunne seie noko om fysisk aktivitet spelar inn på samanhengen. I desse analysane var det enkelte av subjekta i barnkategorien som ikkje hadde informasjon om det fysiske aktivitetsnivået, og utvalet er difor anna her enn i dei andre analysane. Alle analysane er gjorde i IBM SPSS Statistics 21.

RESULTAT

Totalt er 11549 familietrioar inkluderte i studien. Tabell 1 viser deskriptiv data på utvalet. Blant foreldra var det om lag likt tal på subjekt som rapporterte kroniske smerter, rundt 50 % for begge kjønna, men det var langt fleire kvinner enn menn som rapporterte FM (høvesvis 7,3 % og 1,1 %). Ved å stratifisere på kjønn (ikkje vist i tabell) viste det seg at 3,1 % av dei kvinnelege barna rapporterte FM, mot berre 0,4 % av dei mannlege. Grunna låg prevalens av FM hjå sønene spesielt har me difor valt å gjere analysane samla, men justert for kjønn til barn.

Tabell 1 Deskriptiv data på utvalet (n = 11549)

	Mor	Far	Barn
Alder, gj.snitt (SD), år	54,3 (\pm 11,8)	57,5 (\pm 12,2)	39,3 (\pm 11,0)
Rapportert FM, n (%)	844 (7,3)	132 (1,1)	217 (1,9)
Rapportert KS, n (%)	6233 (54,0)	5664 (49,0)	N/A
BMI, gj.snitt (SD), kg/m²	26,9 (\pm 4,5)	26,8 (\pm 3,3)	26,5 (\pm 4,5)
BMI \geq 30, n (%)	2486 (21,5)	1827 (15,8)	2097 (18,2)
Utdanning > 12 år, n (%)	1422 (12,3)	1708 (14,8)	N/A
Fysisk inaktive, n (%)	2305 (20,0)	2079 (18,0)	2465 (21,3)

- FM – fibromyalgi, KS – kronisk smerte, SD - standardavvik

Tabell 2 viser samanhengen mellom FM og kronisk smerte hjå foreldre og FM hjå barna, og ein ser at OR for FM hjå barn er tydeleg auka dersom foreldra har rapportert FM. Spesielt sterkt er denne samanhengen om det er mor som har rapportert FM (justert OR (95% KI) 2,6 (1,8–3,8)). Inkludert i studien er det berre fire høve kor både far og barn har rapportert FM, og resultata her er ikkje signifikante (justert OR 1,8 (0,6–4,9)). I analysane av foreldra si kroniske smerte relatert til FM-rapportering hjå barna er det ein del fleire høve enn ved FM hjå foreldre; 147 høve med mor-barn og 136 far-barn. For samanhengen mellom mor og barn er justert OR 1,6 (1,2–2,2), medan for samanhengen mellom far og barn 1,7 (1,3–2,2).

Tabell 2 Samanhengen mellom FM og kronisk smerte hjå foreldre og FM barn

FM, foreldre	FM, barn		OR ^a	OR ^b (95 % KI)
	Nei	Ja		
Mor				
Nei	10522	183	1,0	1,0 (ref.)
Ja	810	34	2,5	2,6 (1,8–3,8)
Far				
Nei	11204	213	1,0	1,0 (ref.)
Ja	128	4	1,6	1,8 (0,6–4,9)
KS, foreldre				
Mor				
Nei	5246	70	1,0	1,0 (ref.)
Ja	6086	147	1,8	1,6 (1,2–2,2)
Far				
Nei	5804	81	1,0	1,0 (ref.)
Ja	5528	136	1,7	1,7 (1,3–2,2)

- KS – kronisk smerte; FM – fibromyalgi; OR – odds ratio; KI – konfidensintervall

^aJustert for kjønn til barn og den andre forelderen sin FM

^bJustert for ^a og foreldrefaktorane alder (kontinuerleg), utdanningsnivå (lågt, medium, høgt, ukjend), fysisk aktivitetsnivå (inaktiv, lågt, medium, høgt, ukjend) og BMI ([kg/m²] kontinuerleg)

Vidare viser trend-testen at det er eit dose–respons-forhold (p for trend $< 0,001$ for mor og $0,002$ for far) mellom tal på smertepunkt hjå foreldra og utvikling av FM hjå barna (tabell 3). Dersom mor har rapportert 5–10 smertepunkt er OR 1,7 (1,1–2,6), og 3,3 (2,2–5,2) dersom ho har rapportert FM. For far er dei tilsvarande tala 1,7 (1,1–2,6) og 2,4 (0,9–6,8).

Tabell 4 viser ulike kombinasjonar av smerteutbreiing hjå mor og far relatert til FM hjå barn. OR aukar ved aukande tal på smertepunkt, og når mor og far rapporterer likt tal. Sterkast er samanhengen når både mor og far rapporterer «5–10 eller FM» (OR 3,6 (1,9–7,0)). Justert OR er her ganske lik OR dersom mor er under smertepunktkategorien «5–10 og FM» medan far er under «1–4» (OR 3,4 (2,0–5,8)). Dersom mor rapporterer 5–10 smertepunkt eller FM, og far ingen smertepunkt er justert OR 2,4 (1,3–4,2), mens i det motsette høvet er justert OR lik 1,7, og samanhengen er då heller ikkje signifikant (95 % KI 0,7–3,8).

Tabell 5 viser samanhengen mellom kronisk smerte og FM hjå foreldre og FM barn, kor analysane er delte inn etter om barna har rapportert at dei er fysisk inaktive eller fysisk aktive ($n=11517$). Dei stratifiserte analysane viser at justert OR for FM er auka både for dei inaktive og dei aktive, men OR er høgare for barn som har rapportert at dei er fysisk inaktive enn dei som er fysisk aktive. Dette gjeld spesielt dersom mor rapporterer FM (justert OR 3,7 (1,6–8,5)). Trass i denne skilnaden var det ikkje ein statistisk signifikant interaksjon mellom FM hjå mor og fysisk aktivitetsnivå hjå barna ($p=0,38$). Analysar kor FM-rapportering frå mor og far er slått saman (ikkje vist i tabell) viser også ein lågare OR for dei fysisk aktive enn for dei fysisk inaktive (justert OR høvesvis 2,3 (1,5–3,5) og 3,2 (1,5–6,7)). Ved kronisk smerte hjå foreldre er ikkje resultata for dei inaktive subjekta signifikant, og justert OR for dei fysisk aktive er om lag lik resultata frå dei analysane gjort utan omsyn til aktivitetsnivå (tabell 2). Her er det heller ingen skilnad mellom samanhengen mor-barn og far-barn, kor OR er 1,6 i begge høva (95% KI høvesvis 1,2–2,3 og 1,2–2,2).

Tabell 3 Samanhengen mellom utbreiing av kronisk smerte hjå foreldre og FM barn

Tal på smertepunkt	FM, barn		OR ^a	OR ^b (95 % KI)	P-trend
	Ja	Nei			
Mor					
0	65	5091	1,0	1,0 (ref.)	
1 – 2	44	2119	1,6	1,4 (0,9–2,1)	
3 – 4	35	1819	1,5	1,3 (0,9–2,0)	
5 – 10	39	1493	2,1	1,7 (1,1–2,6)	
FM	34	810	3,4	3,3 (2,2–5,2)	< 0,001
Far					
0	76	5645	1,0	1,0 (ref.)	
1 – 2	63	2608	1,8	1,8 (1,3–2,5)	
3 – 4	44	1800	1,8	1,7 (1,1–2,4)	
5 – 10	30	1151	1,8	1,7 (1,1–2,6)	
FM	4	128	2,3	2,4 (0,9–6,8)	0,002

- FM – fibromyalgi; OR – odds ratio; KI – konfidensintervall

^aJustert for kjønn til barn og den andre forelderen sin FM

^bJustert for ^a og foreldrefaktorane alder (kontinuerleg), utdanningsnivå (lågt, medium, høgt, ukjend), fysisk aktivitetsnivå (inaktiv, lågt, medium, høgt, ukjend) og BMI ([kg/m²] kontinuerleg)

Tabell 4 Samanhengen mellom utbreiing av kronisk smerte hjå foreldre og FM barn.

Far	Mor		
	Tal på smertepunkt		
Tal på smertepunkt	0	1–4	5–10 eller FM
0			
- FM/ikkje FM, barn	25/2775	26/1866	25/1004
- OR ^a	1,0	1,5	2,8
- OR ^b (95 % KI)	1,0 (ref.)	1,3 (0,7–2,3)	2,4 (1,3–4,2)
1 – 4			
- FM/ikkje FM, barn	32/1891	42/1613	33/904
- OR ^a	1,8	2,9	4,1
- OR ^b (95 % KI)	1,7 (1,0–2,9)	2,4 (1,5–4,1)	3,4 (2,0–5,8)
5 – 10 eller FM			
- FM/ikkje FM, barn	8/425	11/459	15/395
- OR ^a	2,2	2,5	4,5
- OR ^b (95 % KI)	1,7 (0,7–3,8)	2,1 (1,0–4,3)	3,6 (1,9–7,0)

FM – fibromyalgi; OR – odds ratio; KI – konfidensintervall

^aJustert for kjønn til barn

^bJustert for ^a og foreldrefaktorane alder (kontinuerleg), utdanning (lågt, medium, høgt, ukjend), fysisk aktivitetsnivå (inaktiv, lågt, medium, høgt, ukjend) og BMI ([kg/m²] kontinuerleg)

Tabell 5 Samanhengen mellom kronisk smerte hjå foreldre og FM foreldre og FM barn, ved ulike nivå av fysisk aktivitet hjå barn

Foreldre, FM	Barn								
	Fysisk inaktiv				Fysisk aktiv				
	FM	OR ^a	OR ^b (95 % KI)	FM	OR ^a	OR ^b (95 % KI)	FM	OR ^a	OR ^b (95 % KI)
	Nei	Ja		Nei	Ja				
Mor									
	Nei	2227	30	1,0	1,0 (ref.)	8265	152	1,0	1,0 (ref.)
	Ja	199	9	3,3	3,7 (1,6–8,5)	610	25	2,3	2,3 (1,5–3,6)
Far									
	Nei	2396	38	1,0	1,0 (ref.)	8777	175	1,0	1,0 (ref.)
	Ja	30	1	2,0	3,0 (0,4–24,2)	98	2	1,0	1,1 (0,3–4,5)
Foreldre, KS									
Mor									
	Nei	1028	11	1,0	1,0 (ref.)	4205	59	1,0	1,0 (ref.)
	Ja	1398	28	1,9	1,7 (0,8–3,4)	4670	118	1,8	1,6 (1,2–2,3)
Far									
	Nei	1184	14	1,0	1,0 (ref.)	4598	67	1,0	1,0 (ref.)
	Ja	1242	25	1,8	1,8 (0,9–3,5)	4277	110	1,7	1,6 (1,2–2,2)

- KS – kronisk smerte; FM – fibromyalgi; OR – odds ratio; KI – konfidensintervall; FA – fysisk aktiv

Fysisk inaktiv: 0 eller < 1 gang FA/veke, fysisk aktiv: ≥ 1 gang FA/veke

^a Justert for kjønn til barn og den andre forelderen sin FM

^b Justert for ^a og foreldrefaktorane alder (kontinuerleg), utdanningsnivå (lågt, medium, høgt, ukjend), fysisk aktivitetsnivå (inaktiv, lågt, medium, høgt, ukjend) og BMI ([kg/m²] kontinuerleg)

DISKUSJON

Føremålet med denne studien var å undersøkje om utbreiing av kroniske smerter og FM hjå foreldre er relatert til førekomst av FM hjå dei vaksne barna deira. Resultat frå analysane viser ein spesielt sterk samanheng mellom FM hjå mor og FM hjå barn. Vidare fann me eit dose-respons-forhold mellom utbreiinga av kroniske smerter hjå foreldre, både mor og far, og FM hjå barna. Denne samanhengen er sterkast dersom både mor og far har fleire enn fem smertepunkt eller FM, men det er også ein sterk samanheng mellom mor og barn uavhengig av kva far har rapportert. Resultata viser også at fysisk aktivitet hjå barna truleg kan modifisere denne samanhengen, då analysane stratifisert på fysisk aktivitetsnivå hjå barna viser ein svakare samanheng mellom FM hjå mor og FM hjå barn for dei aktive enn dei inaktive.

Funna i studien vår bygger opp under tidlegare funn som seier at utvikling av kronisk smerte er ein interaksjon mellom gen og miljø, og vil altså difor kunne arvast frå foreldre til barn (37, 38). Som nemnt i introduksjonen har personar med FM ofte meir alvorlege smerter enn personar med kronisk utbreidd smerte utan at dei når definisjonen på FM (5). Vidare er det foreslått at dess meir alvorleg smertene er, dess sterkare vil den arvelege komponenten vere (31). Dette er i samsvar med dose-respons-forholdet me fann mellom tal på smertepunkt hjå foreldra og FM hjå barna, ettersom auka tal på smertepunkt kan vere eit indirekte mål på meir alvorlege smerter. Funna våre viser også ein svakare samanheng mellom kroniske smerter hjå foreldre og FM hjå barn, enn FM hjå foreldre og FM hjå barn, noko som er interessant med tanke på at det er stor likskap mellom kroniske smerter og FM. Desse funna kan tyde på at trass i likskapen er det ein skilnad i kva grad ein kan arve kroniske smerter og FM. Ein tidlegare HUNT-studie gjort av Lier et al. (39), som såg på samanhengen mellom kronisk utbreidd smerte hjå foreldre og førekomst av kronisk utbreidd smerte hjå dei vaksne barna deira, fann også ein positiv samanheng, men denne var ein del svakare enn samanhengen me fann mellom kroniske smerter og FM. Dette bygger også opp under påstanden om at alvorlege smerter, som ofte er i samband med FM, har ein sterkare arveleg komponent enn kroniske smerter aleine (5).

Arnold et al. (40) har i sin studie konkludert med at det finst ein genetisk komponent i utviklinga av FM, i tillegg til at studiar har funne ei nevrologisk årsak som ligg bak utviklinga

av kronisk utbreidd smerte og andre symptom relatert til FM (41, 42). Den sterkaste samanhengen me fann var då begge foreldra rapporterte høgaste grad av utbreidde smerter/FM. Hoftun et al. (32) fann også at det er ein sterkare assosiasjon mellom kroniske smerter hjå foreldre og barn dersom begge foreldra rapporterer smerte enn om berre éin gjer det. Som nemnt tidlegare var barna i Hoftun et al. (32) sin studie 18 år eller yngre, samstundes som utfallet var kroniske smerter, men studien vår viser at denne assosiasjonen også gjeld for vaksne barn med FM. Dette kan kome av at dersom det fins genetiske komponentar relatert til FM og begge foreldra har diagnosen, kan sjansen for at barnet arvar FM vere større enn dersom berre éin av foreldra har FM. Vidare kan det også tenkast at dersom begge foreldra har smerter kan barna ha meir å lære, til dømes i form av korleis dei taklar smertene sine. Dette er i samsvar med Edwards et al. (17), der fleire familiære smertemodellar gav meir rapportering av smertesymptom hjå barna, og i studien var assosiasjonen sterkast for mor-barn. Også her var barna unge (gjennomsnittsalder på 19 år), noko som påverkar samanlikningsgrunnlaget med studien vår, då det vil vere naturleg at det er færre delte miljøfaktorar mellom vaksne barn og foreldre, enn om barna er unge. Hoftun et al. (32) fann også at familiestruktur har innverknad på samanhengen, ved at barna vart mest påverka av den forelderen ein budde med. Ettersom me har sett på kva som hender når barna er vaksne, har me til ein viss grad eliminert denne faktoren, men grad av delte miljøfaktorar kan likevel variere. Mellom anna er det funne at lært åtferd i barndommen relatert til livsstilsfaktorar kjem til uttrykk også etter at barna har flytta heimafrå, noko me ikkje har mogelegheit til å ta omsyn til i studien vår (43).

Funna våre viser ein tydeleg tendens på ein sterk samanheng mellom både grad av utbreiing av kroniske smerter hjå mor og FM hjå barn, samt FM hjå mor og FM hjå barn. På grunn av få subjekt i relasjonen mellom FM hjå far og FM hjå barn er det lite grunnlag til å samanlikne resultatata frå desse analysane med analysane gjort på samanhengen mellom FM hjå mor og FM hjå barn. Mogil et al. (30) meiner at det i smerteutvikling finst ein gen–kjønn–miljø-interaksjon, og trass i få mannlege FM-subjekt kan dette forklare den relativt store skilnaden ein finn. I tillegg veit ein at jenter/kvinner rapporterer meir og oftare smerter enn gutar/menn, og dette kan ha innverknad på kjønnskilnaden med tanke på førekomst av smerter (1, 2). På grunn av låg prevalens av FM hjå sønene valde me å heller justere for kjønn til barn enn å stratifisere. Om det hadde vore nok subjekt til å gjere stratifiserte analysar kunne me mogelegvis fått andre resultat, men uvisst i kva grad då tidlegare studiar viser tvitydige resultat på dette feltet (32, 33, 44). I 2010 vart nye diagnostiseringakriteria for FM utvikla,

som mellom anna gjekk vekk frå eksaminering av tenderpunkt og som også tok omsyn til kognitive symptom (45). Med desse kriteria viste det seg at førekomsten av FM hjå menn og kvinner vart meir utjamna enn tidlegare (46). Då subjekta i studien vår var diagnostisert ut frå kriteria nemnt i introduksjonen, har me ikkje teke omsyn til det nyare diagnostiseringsgrunnlaget, men dette kan også vere ein årsak til kjønnskilnaden med tanke på FM-førekomst. Samstundes viser dette kompleksiteten relatert til FM, ettersom det er vanskeleg å finne eit spesifikt diagnosegrunnlag. Det er også vist at kvinner går oftare til legen enn menn (47). Det kan difor tenkast at enkelte av dei mannlege subjekta i dei ulike kategoriane for utbreiing av kroniske smerter ville fått ein FM-diagnose om dei hadde gått til legen, og at det difor har oppstått ei misklassifisering. Det er likevel ikkje grunn til å mistenke at denne misklassifiseringa er ulik mellom subjekta blant foreldra samanlikna med barna.

Analysane stratifisert på fysisk aktivitetsnivå hjå barna viste ein svakare samanheng mellom FM hjå foreldra og FM hjå barna for dei fysisk aktive samanlikna med dei fysisk inaktive. Ut frå mor–barn-analysane kan det sjå ut som fysisk aktivitet kan modifisere denne samanhengen, noko som er i tråd med studiar som har funne at fysisk aktivitet kan redusere risikoen for å utvikle FM (20, 48). I relasjonen far-barn er det som nemnt svært få subjekt, noko som gjev låg statistisk styrke og ikkje-signifikante resultat. Ein har heller difor ikkje godt nok grunnlag til å kunne samanlikne mor–barn-relasjonen med far-barn. For samanhengen mellom kronisk smerte hjå foreldra og FM hjå barna fann me også ein svakare samanheng for dei fysisk aktive, men tendensen var mykje svakare enn i høvet over. Samanhengen her var om lag lik uavhengig om det var mor–barn-relasjonen, far-barn og om barna var fysisk aktive eller ikkje. Dette var litt anna enn forventa, med tanke på at fysisk aktivitet er funne å redusere risiko for smerter (8, 18, 49). Det kan vere ulike årsaker til at fysisk aktivitet har ein sterkare innverknad på samanhengen om foreldra har FM, enn når dei berre har kroniske smerter. Generelt kan det underbygge påstandane om at det er ein skilnad mellom FM og kroniske smerter, med tanke på arv.

Studien har fleire styrkar og svakheiter. HUNT er ein langsgåande studie, med relativt høg responsrate, som reduserer sjansen for seleksjonsbias (35). Likevel var det ein nedgang i responsrata frå HUNT 2 til HUNT 3, frå 69 % til 54 %, og det er funne ein skilnad mellom dei som deltek og let vere å delta (50). Subjekt som let vere å delta er funne å ha lågare sosioøkonomisk status og høgare prevalens av kroniske lidingar. Dette kan influere resultatane våre med til dømes at dei familietrioane som deltok var friskare enn dei som lét vere.

Vidare gjer studiedesignet i denne studien at det ikkje er mogeleg å fastslå om dei funne samanhengane er eit resultat av genetiske faktorar eller miljøfaktorar, eventuelt kva det relative bidraget frå desse er. Som konfunderar vart foreldrefaktorane alder, BMI, fysisk aktivitetsnivå og utdanningsnivå valde, og det var relativt lite endring i OR før og etter justering for desse miljøfaktorene. Dette kan tyde på at dei valde konfunderane har lite innverknad på samanhengen mellom smerte og FM hjå foreldre og barn, noko som også er funne i liknande studiar (32, 39). Samstundes kan det vere fleire variablar me burde teke omsyn til for å redusere sjansen for residual konfunding. Etersom dataa me har brukt er henta frå to ulike tidspunkt har me informasjon frå to ulike årstal, som i denne studien var viktig for slik å kunne få alderen på barna og foreldra meir lik. På den måten vil ein også kunne unngå samanfallande hendingar som kan påverke både foreldre og barna samstundes.

At alle subjekta sjølv har svart på spørjeskjemaet er ein styrke, ettersom studiar har vist at overrapportering kan førekome dersom ein skal rapportere andre sine smerter (51). Som i dei fleste epidemiologiske studiar kan likevel sjølvrapportering leie til misklassifisering, noko som igjen kan påverke resultatane. Til dømes kan spørsmålet om fysisk aktivitet tolkast ulikt frå person til person, men det er likevel ikkje sikkert at ei slik misklassifisering er ulik for kasus og kontroll. I tillegg er det funne at spørsmålet om fysisk aktivitet har god reliabilitet, og sjølv om validiteten kan vere påverka av at denne studien var gjort på eit tilfeldig utval av unge menn har det vist seg at spørjeskjema er godt eigna når subjekta skal klassifiserast innan ulike kategoriar av fysisk aktivitet (52, 53). Spørsmålet om kroniske smerter er henta frå eit standardisert spørjeskjema, The Nordic Questionnaire, og har også vist seg å ha god reliabilitet (54). Dei antropometriske måla er henta inn av profesjonelt helsepersonell, og truleg vil desse målingane difor vere standardiserte og godt samanliknbare.

Etersom dette er ein familiestudie utan prospektivt design, kan me ikkje seie noko om kausalitet. Det er mellom anna foreslått at det ikkje berre er foreldra som påverkar barna, men at dette også kan gå motsett veg (13). Me kan ikkje seie noko om kva retning påverknaden i samanhengen vår har hatt. Trass i at data på foreldra er henta inn omlag 10 år tidlegare enn data på barna, veit me ikkje om barna hadde FM-diagnosen på dette tidspunktet eller ikkje. Det hadde difor vore ein fordel om me hadde teke omsyn til tidspunktet barna fekk diagnosen, slik at me kunne gjort analysane berre på dei familietrioane kor dataa indikerte at foreldra utvikla FM før barna og ikkje omvendt. I tillegg veit me ikkje om FM-diagnosen har hatt innverknad på det fysiske aktivitetsnivået eller om innverknaden har motsett retning. Ein må

også ta omsyn til at det er ulik ordlyd på spørsmålet relatert til FM-førekost i HUNT 2 og HUNT 3. I HUNT 2, der me har henta FM-førekost frå foreldra, er deltakarane spurde om ein lege har sagt at dei har/har hatt fibromyalgi, medan i HUNT 3, der førekost av FM hjå barna er henta, er spørsmålet berre om deltakarane har eller har hatt fibromyalgi. I HUNT 3 er det altså mogeleg at sjølvdiagnostisering kan førekomme i større grad enn i HUNT 2. Familieregisteret gjer det mogeleg å analysere data med omsyn til kven som er i familie, men eit viktig aspekt her er at datasettet også inneheld søsken, med same mor og/eller far. Eit resultat av dette kan vere ein påverknad av presisjonen, som gjer konfidensintervallet smalare enn det ville vore dersom det berre var unike subjekt i studien. Me veit heller ikkje om me har trioar der barnet er adoptert, eller at far ikkje er den biologiske faren, og at barna då altså ikkje har arva genmateriale frå foreldra sine.

Konklusjon

Resultata frå denne studien viser at utbreidd kronisk smerte og FM er relatert til FM hjå dei vaksne barna deira. Denne samanhengen er sterkast dersom begge foreldra rapporterer høgaste grad av utbreidd kronisk smerte/FM, og analysane viser også at samanhengen er sterkare i mor–barn-relasjonen enn i far–barn-relasjonen. Trass i at me ikkje kan seie noko om forholdet mellom genetik og miljø i denne studien, peikar alle funna våre i den retninga at grad av arv av FM avheng av grad av utbreiing av kroniske smerter hjå foreldra og om foreldra sjølv har FM. Studien viser også at det er truleg at fysisk aktivitet kan påverke denne samanhengen, men fleire studiar trengst for å kunne seie noko om kausaliteten.

REFERANSAR

1. Rustøen T, Wahl AK, Hanestad BR, Lerdal A, Paul S, Miaskowski C. Prevalence and characteristics of chronic pain in the general Norwegian population. *Eur J Pain*. 2004;8(6):555–65.
2. Hoftun GB, Romundstad PR, Zwart JA, Rygg M. Chronic idiopathic pain in adolescence - high prevalence and disability: The young HUNT Study 2008. *Pain*. 2011;152(10):2259–66.
3. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006;10(4):287–333.
4. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum*. 1990;33(2):160–72.
5. Cöster L, Kendall S, Gerdle B, Henriksson C, Henriksson KG, Bengtsson A. Chronic widespread musculoskeletal pain - A comparison of those who meet criteria for fibromyalgia and those who do not. *Eur J Pain*. 2008;12(5):600–10.
6. Von Korff M, Ormel J, Keefe FJ, Dworkin SF. Grading the severity of chronic pain. *Pain*. 1992;50(2):133–49.
7. Queiroz LP. Worldwide Epidemiology of Fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep*. 2013;17(8):356.
8. Hoftun GB, Romundstad PR, Rygg M. Factors Associated With Adolescent Chronic Non-Specific Pain, Chronic Multisite Pain, and Chronic Pain With High Disability: The Young-HUNT Study 2008. *J Pain*. 2012;13(9):874–83.
9. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The Prevalence and Characteristics of Fibromyalgia in the General Population. *Arthritis Rheum*. 1995;38(1):19–28.
10. Smith BH, Elliott AM, Chambers WA, Smith WC, Hannaford PC, Penny K. The impact of chronic pain in the community. *Fam Pract*. 2001;18(3):292–9.
11. Andréll P, Schultz T, Mannerkorpi K, Nordeman L, Börjesson M, Mannheimer C. Health-related quality of life in fibromyalgia and refractory angina pectoris: a comparison between two chronic non-malignant pain disorders. *J Rehabil Med*. 2014;46(4):341–7.
12. Santoro MS, Cronan TA, Adams RN, Kothari DJ. Fibromyalgia and hysterectomy: the impact on health status and health care costs. *Clin Rheumatol*. 2012;31(11):1585–9.
13. Hunfeld JAM, Perquin CW, Duivenvoorden HJ, Hazebroek-Kampschreur AAJM, Passchier J, van Suijlekom-Smit LWA, et al. Chronic Pain and Its Impact on Quality of Life in Adolescents and Their Families. *J Pediatr Psychol*. 2001;26(3):145–53.
14. Bigatti SM, Hernandez AM, Cronan TA, Rand KL. Sleep Disturbances in Fibromyalgia Syndrome: Relationship to Pain and Depression. *Arthritis Rheum*. 2008;59(7):961–7.

15. Topbas M, Cakirbay H, Gulec H, Akgol E, Ak I, Can G. The prevalence of fibromyalgia in women aged 20-64 in Turkey. *Scand J Rheumatol*. 2005;34(2):140-4.
16. Saunders K, Korff MV, LeResche L, Mancl L. Relationship of Common Pain Conditions in Mothers and Children. *Clin J Pain*. 2007;23(3):204-13.
17. Edwards PW, Zeichner A, Kuczmierczyk AR, Boczkowski J. Familial Pain Models: the Relationship between Family History of Pain and Current Pain Experience. *Pain*. 1985;21(4):379-84.
18. Ruiz JR, Segura-Jimenez V, Ortega FB, Álvarez-Gallardo IC, Camiletti-Moirón D, Aparicio VA, et al. Objectively measured sedentary time and physical activity in women with fibromyalgia: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2013;3(6).
19. Vincent A, Clauw D, Oh TH, Whipple MO, Toussaint LL. Decreased Physical Activity Attributable to Higher Body Mass Index Influences Fibromyalgia Symptoms. *PM R*. 2014;6(9):802-7.
20. Mork PJ, Vasseljen O, Nilsen TIL. Association Between Physical Exercise, Body Mass Index, and Risk of Fibromyalgia: Longitudinal Data From the Norwegian Nord-Trøndelag Health Study. *Arthritis Care Res*. 2010;62(5):611-7.
21. MacGregor AJ, Griffiths GO, Baker J, Spector TD. Determinants of pressure pain threshold in adult twins: evidence that shared environmental influences predominate. *Pain*. 1997;73(2):253-7.
22. Nielsen CS, Stubhaug A, Price DD, Vassend O, Czajkowski N, Harris JR. Individual differences in pain sensitivity: Genetic and environmental contributions. *Pain*. 2008;136:21-9.
23. Arnold LM, Hudson JI, Hess EV, Ware AE, Fritz DA, Auchenbach MB, et al. Family Study of Fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2004;50(3):944-52.
24. Norbury TA, MacGregor AJ, Urwin J, Spector TD, McMahon SB. Heritability of responses to painful stimuli in women: a classical twin study. *Brain*. 2007;130:3041-9.
25. Fejer R, Hartvigsen J, Kyvik KO. Heritability of neck pain: a population-based study of 33 794 Danish twins. *Rheumatology*. 2006;45(5):589-94.
26. Battié MC, Videman T, Levalahti E, Gill K, Kaprio J. Heritability of low back pain and the role of disc degeneration. *Pain*. 2007;131(3):272-80.
27. Plomin R, Daniels D. Why are children in the same family so different from one another? *Int J Epidemiol*. 2011;40(3):563-82.
28. Laurell K, Larsson B, Eeg-Olofsson O. Headache in schoolchildren: Association with other pain, family history and psychosocial factors. *Pain*. 2005;119:150-8.
29. Kato K, Sullivan PF, Evengård B, Pedersen NL. Importance of Genetic Influences on Chronic Widespread Pain. *Arthritis Rheum*. 2006;54(5):1682-6.

30. Mogil JS, Sorge RE, LaCroix-Fralish ML, Smith SB, Fortin A, Sotocinal SG, et al. Pain sensitivity and vasopressin analgesia are mediated by a gene-sex-environment interaction. *Nat Neurosci.* 2011;14(12):1569–73.
31. Hocking LJ, Morris AD, Dominiczak AF, Porteous DJ, Smith BH. Heritability of chronic pain in 2195 extended families. *Eur J Pain.* 2012;16(7):1053–63.
32. Hoftun GB, Romundstad PR, Rygg M. Association of Parental Chronic Pain With Chronic Pain in the Adolescent and Young Adult: Family Linkage Data From the HUNT Study. *JAMA Pediatr.* 2013;167(1):61–9.
33. Jones GT, Silman AJ, Macfarlane GJ. Parental pain is not associated with pain in the child: a population based study. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(9):1152–4.
34. Andersson HI. The epidemiology of chronic pain in a Swedish rural area. *Qual Life Res.* 1994;3(1):19–26.
35. Krokstad S, Langhammer A, Hveem K, Holmen TL, Midthjell K, Stene TR, et al. Cohort Profile: the HUNT Study, Norway. *Int J Epidemiol.* 2013;42(4):968–77.
36. Hernán MA, Hernández-Díaz S, Werler MM, Mitchell AA. Causal Knowledge as a Prerequisite for Confounding Evaluation: An Application to Birth Defects Epidemiology. *Am J Epidemiol.* 2002;155(2):176–84.
37. Mogil JS. Pain genetics: past, present and future. *Trends Genet.* 2012;28(6):258–66.
38. Hudson JI, Arnold LM, Keck PE, Auchenbach Jr. MB, Pope HG, Jr. Family Study of Fibromyalgia and Affective Spectrum Disorder. *Biol Psychiatry.* 2004;56(11):884–91.
39. Lier R, Nilsen TIL, Mork PJ. Parental chronic pain in relation to chronic pain in their adult offspring: family-linkage within the HUNT Study, Norway. *BMC Public Health.* 2014;14:797.
40. Arnold LM, Fan J, Russell IJ, Yunus MB, Khan MA, Kushner I, et al. The Fibromyalgia Family Study: A Genome-Scan Linkage Study. *Arthritis Rheum.* 2013;65(4):1122–8.
41. Oaklander AL, Herzog ZD, Downs H, Klein MM. Objective evidence that small-fiber polyneuropathy underlies some illnesses currently labeled as fibromyalgia. *Pain.* 2013;154(11):2310–6.
42. Markkula R, Järvinen P, Leino-Arjas P, Koskenvuo M, Kalso E, Kaprio J. Clustering of symptoms associated with fibromyalgia in a Finnish Twin Cohort. *Eur J Pain.* 2009;13(7):744–50.
43. Lau RR, Quadrel MJ, Hartman KA. Development and Change of Young Adults' Preventive Health Beliefs and Behavior: Influence from Parents and Peers. *J Health Soc Behav.* 1990;31(3):240–59.
44. Borge AI, Nordhagen R. Recurrent pain symptoms in children and parents. *Acta Paediatr.* 2000;89(12):1479–83.

45. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and Measurement of Symptom Severity. *Arthritis Care Res.* 2010;62(5):600–10.
46. Wolfe F, Brähler E, Hinz A, Häuser W. Fibromyalgia Prevalence, Somatic Symptom Reporting, and the Dimensionality of Polysymptomatic Distress: Results From a Survey of the General Population. *Arthritis Care Res.* 2013;65(5):777–85.
47. Bertakis KD, Azari R, Helms LJ, Callahan EJ, Robbins JA. Gender Differences in the Utilization of Health Care Services. *J Fam Pract.* 2000;49(2):147–52.
48. Fontaine KR, Conn L, Clauw DJ. Effects of Lifestyle Physical Activity in Adults With Fibromyalgia: Results at Follow-up. *J Clin Rheumatol.* 2011;17(2):64–8.
49. Nilsen TIL, Holtermann A, Mork PJ. Physical Exercise, Body Mass Index, and Risk of Chronic Pain in the Low Back and Neck/Shoulders: Longitudinal Data From the Nord-Trøndelag Health Study. *Am J Epidemiol.* 2011;174(3):267–73.
50. Langhammer A, Krokstad S, Romundstad P, Heggland J, Holmen J. The HUNT study: participation is associated with survival and depends on socioeconomic status, diseases and symptoms. *BMC Med Res Methodol.* 2012;12:143.
51. Bruehl S, France CR, France J, Harju A, al' Absi M. How accurate are parental chronic pain histories provided by offspring? *Pain.* 2005;115(3):390–7.
52. Kurtze N, Rangul V, Hustvedt BE, Flanders WD. Reliability and validity of self-reported physical activity in the Nord-Trøndelag Health Study - HUNT 1. *Scand J Public Health.* 2008;36(1):52–61.
53. Shephard RJ. Limits to the measurement of habitual physical activity by questionnaires. *Br J Sports Med.* 2003;37(3):197–206
54. Kuorinka I, Jonsson B, Kilbom A, Vinterberg H, Biering-Sørensen F, Andersson G, et al. Standardised Nordic questionnaires for the analysis of musculoskeletal symptoms. *Appl Ergon.* 1987;18(3):233–7.