

Antti Hartikainen

HYPERTENSIIVISEN RASKAUDEN VAIKUTUS LAPSEN
MYÖHEMPÄÄN SYDÄN-JA VERISUONISAIRASTUVUUTEEN

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Kevätlukukausi 2021

Antti Hartikainen

HYPERTENSIIVISEN RASKAUDEN VAIKUTUS LAPSEN
MYÖHEMPÄÄN SYDÄN-JA VERISUONISAIRASTUVUUTEEN

Lääketieteellinen tiedekunta, Sydäntutkimuskeskus

Kevätlukukausi 2021

Vastuhenkilö: dosentti Pia Salo

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck –järjestelmällä.

HARTIKAINEN, ANTTI: Hypertensiivisen raskauden vaikutus lapsen myöhempään sydän- ja verisuonisairastuvuuteen

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 16 s.
Sisätaudit
Tammikuu 2021

TIIVISTELMÄ

Hypertensio komplisoi noin 6-8 prosenttia raskauksista ja sen komplikaatio, pre-eklampsia, on yleisin äiti- ja sikiökuolleisuutta aiheuttava syy maailmassa. Hypertensiivisten raskauksien pitkäaikaisvaikutukset sikiölle ovat kuitenkin huonommin tunnettuja. Kardiovaskulaarisairauksien osalta on esitetty, että hypertensiivisestä raskaudesta syntyneellä on korkeampi riski synnynnäisiin sydänvikoihin, epäedullisempaan sokeri- ja lipidiprofiiliin ja hypertension kehittymiseen myöhemmällä iällä.

Tämän kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena on esitellä hypertensiivisten raskauksien pitkäaikaisvaikutuksia kardiovaskulaarisairauksien osalta. Katsaus perustuu PubMed-tietokannasta kerättyihin artikkeleihin ja Duodecim-oppikirjojen aiheeseen liittyviin kappaleisiin.

Tunnetuimmat hypertensiivisen raskauksien sikiökomplikaatiot ovat kohtukuolema, ennenaikainen syntymä ja pieni syntymäpaino. Pienen syntymäpainon on osoitettu olevan riskitekijä hypertensiolle, ja verenpaineen on todettu olevan kääntäen verrannollinen syntymäpainoon. Etenkin vaikealla pre-eklampsian muodolla on osoitettu olevan merkittävä vaikutus systoliseen ja diastoliseen verenpaineeseen jälkeläisellä ja näyttöä on myös korkeammasta riskistä aivoverenkiertohäiriöön ja kardiovaskulaarikuolleisuuteen. Lapsilla ja nuorilla aikuisilla on pystytty osoittamaan seurauksena korkeampi verenpaine ja huonompi sokeri- ja lipidiprofiili. Yksittäisen laajan tutkimuksen perusteella on myös viitteitä korkeammasta kardiovaskulaarikuolleisuudesta ensimmäisen 18 vuoden seurantajaksolla.

Asiasanat: raskaus, hypertensio, pre-eklampsia

Sisällysluettelo

1 JOHDANTO	2
2 VERENKIERRON NORMAALIT MUUTOKSET RASKAUDEN AIKANA	2
3 SIKIÖN VERENKIERTOELIMISTÖN JA MUNUAISTEN KEHITYS	3
4 RASKAUDENAIKAINEN KORKEA VERENPAINEN	3
4.1 Gestationaalinen hypertensio	4
4.2 Krooninen verenpaine.....	4
4.3 Pre-eklampsia	4
4.4 Liitännäis pre-eklampsia	5
5 HYPERTENSIIVISTEN RASKAUKSIEN YLEISIMMÄT KOMPLIKAATIOT	5
6 ÄIDIN VERENPAINEN VAIKUTUS SIKIÖN MYÖHEMPÄÄN SYDÄN- JA VERISUONISARASTAVUUTEEN.....	7
6.1 Krooninen verenpaine.....	7
6.2 Pre-eklampsia	7
6.3 Pieni syntymäpaino.....	10
6.4 Raskauden kesto	10
LÄHTEET	14

1 JOHDANTO

Barkerin hypoteesin mukaan sikiöaikaiset olosuhteet ennustavat lapsen myöhempää sairastavuutta. Kuitenkin hypertensiivisistä raskauksista syntyneiden lasten pitkäaikaisvaikutukset ja niiden mekanismit ovat huonosti tunnettuja. Pre-eklampsia on merkittävin syy äidin, sikiön ja vastasyntyneiden kuolleisuuteen maailmassa. Pitkäaikaisvaikutukset sikiöön on vähemmän tunnetut. On esitetty, että äidin korkea verenpaine raskaudenaikana ennustaa jälkeläisellä suurempaa sydän- ja verisuonitautien sairastavuutta. Hypertensiivisten raskauksien on osoitettu lisäävän riskiä jälkeläisen ennenaikaiseen syntymään, pienempään syntymäpainoon ja korkeampaan sydän- ja verisuonisairauksien esiintyvyyteen myöhemmällä iällä. Ennenaikaisen syntymän ja syntymäpainon vaikutus sydän- ja verisuonisairauksien esiintymiseen myöhemmällä iällä on osoitettu useammassa tutkimuksessa. (Story ja Chappell 2017)

Hypertensiivisten tilojen komplisoimista raskauksista syntyneiden jälkeläisten kardiometabolinen tila on heikompi: Näillä on osoitettu aikuisiällä keskimäärin korkeampi verenpaine ja BMI verrattuna normotensiivisistä raskauksista syntyneisiin. (Kurbasic ym. 2019) Syiksi on esitetty mm. geneettisiä ja epigeneettisiä tekijöitä. Lisäksi kohonneen verenpaineen selitykseksi on esitetty munuaisten poikkeavaa toimintaa.

2 VERENKIERRON NORMAALIT MUUTOKSET RASKAUDEN AIKANA

Raskauden aikana äidin verenkierrossa tapahtuu useita muutoksia, joiden tarkoitus on taata sikiölle riittävä hapen ja ravintoaineiden saanti, sekä kuona-aineiden poistuminen. Normaaleja muutoksia ovat veritilavuuden ja sydämen minuuttitilavuuden kasvu, sekä verenpaineen lasku. Verisuonten laajeneminen mahdollistaa verenpaineen laskun ja riittävä perfuusio varmistuu sydämen sykkeen kiihtymisellä. Verisuonten laajentumisesta johtuva verenpaineen lasku jatkuu

normaalitilanteessa toiselle raskauskolmannekselle asti, jonka jälkeen verenpaine nousee hieman kohti synnytystä. (Duodecim naistentaudit ja synnytykset 2019)

3 SIKIÖN VERENKIERTOELIMISTÖN JA MUNUAISTEN KEHITYS

Sydän- ja verisuonielimistö on sikiön ensimmäiseksi kehittyvä toimiva elinjärjestelmä. Sydämen ja verisuonten kehitys alkavat 3. sikiöviikolla ja sydämen aihe supistelee spontaanisti jo noin 25 vrk ikäisellä sikiöllä. Suurten suonten kehityksessä yksilölliset erot ovat pieniä, mutta pienten verisuonten ja hiussuonten kehityksessä perimällä ja fysikaalisilla ominaisuuksilla on suurempi merkitys.

Angiogeneesissä keskeisiä kasvutekijöitä ovat bFGF, VEGF, PlGF.

Munuaisen kehitys alkaa kolmannella sikiöviikolla, ja viidennellä sikiöviikolla muodostuu munuaisen kolmas kehitysvaihe, metanefros. Metanefros toimii jo sikiöaikana virtsan suodattajana. Kokoojaputkia muodostuu viidennen sikiökuukauden lopulle saakka, mutta nefroneja syntyy ihmisikiössä lähes syntymään asti, jolloin munuaisessa on noin miljoona nefronia. Raskauden puolestavälistä eteenpäin sikiön virtsa muodostaa suurimman osan lapsivedestä. Kuona-aineiden poistosta huolehtii kuitenkin istukka. (Duodecim kehitysbiologia)

4 RASKAUDENAIKAINEN KORKEA VERENPAINEN

Korkea verenpaine on yleinen raskaudenaikainen komplikaatio ja sen esiintyvyys on noin 6-8% raskauksista. Tilastokeskuksen aineiston perusteella synnyttäjien keski-ikä on ollut nousussa. Kaikkien synnyttäjien keski-ikä on 31,1 vuotta vuonna 2019. Myös 40–44-vuotiaiden synnytykset ovat 1970-luvulta alkaen olleet lievässä nousussa.

40-44 -vuotiaiden ikäluokassa korkean verenpaineen esiintyvyys on jo noin kaksinkertainen verrattuna 30-39 -vuotiaiden korkean verenpaineen esiintyvyyteen. (THL Perinataalitalasto – synnyttäjät, synnytykset ja vastasyntyneet 2019)

Raskaudenaikaiset kohonneet verenpaineet jaotellaan yleensä neljään luokkaan

1) Gestationaaliseen hypertensioon

- 2) Pre-eklampsiaan
 - 3) Krooniseen verenpainetautiin
 - 4) Liitännäispre-eklampsiaan
- (Duodecim Naistentaudit ja synnytykset 2019)

Verenpaineen nousun etiologia ja patofysiologia eroavat luokkien välillä ja myös mahdolliset vaikutukset sikiöön voivat olla erilaiset.

4.1 Gestationaalinen hypertensio

Gestationaalinen hypertensio on raskauden aikaisista hypertensiivisistä tiloista lievin. Se ilmenee raskausviikon 20 jälkeen, ilman muita oireita tai löydöksiä.

Gestationaaliseen hypertensioon ei liity merkittävää proteiiniuriaa. Hypertensio myös väistyy nopeasti raskauden jälkeen ja viimeistään 3kk kuluttua synnytyksestä. (Naistentaudit ja synnytykset oppikirja, Nefrologia).

Gestationaaliseen hypertensioon ei yleisesti liity sikiön kasvun hidastumista, ja raskaus sujuu pääsääntöisesti normaalisti. Merkittävin riski liittyy pre-eklampsian kehittymiseen. Pre eklampsia kehittyy noin neljännekselle äitejä, joilla gestationalinen hypertensio todetaan. (*Hypertension 2018*)

4.2 Krooninen verenpaine

Kun korkea verenpaine todetaan ennen 20. raskausviikkoa, ajatellaan, että kyse on verenpainetaudista, joka ei liity raskauteen. Tällöin taustalla on joko primäärinen tai sekundäärinen hypertensio. Sekundäärisen hypertension taustalla voi olla useita sairauksia, joilla voi olla omalta osaltaan vaikutuksia sikiön kehitykseen ja niihin voi liittyä huomattava raskauskomplikaatioiden riski. (Naistentaudit ja synnytykset 2019)

4.3 Pre-eklampsia

Pre-eklampsialla tarkoitetaan verenpaineen nousua raskausviikon 20 jälkeen, johon liittyy yksi tai useampi elinjärjestelmän toimintahäiriö, tyypillisesti proteiiniuria. Muita mahdollisia diagnoosin täyttäviä kriteerejä ovat akuutti munuaisten vajaatoiminta (kreatiniiniarvo yli 90 $\mu\text{mol/l}$), maksan vajaatoiminta (kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvo), neurologiset komplikaatiot (näköhäiriöt, päänsärky, kouristukset), hematologiset komplikaatiot (trombosytopenia <150) ja uteroplacentaaliset toimintahäiriöt, kuten sikiön kasvun hidastuminen ja ennenaikainen syntymä. (Brown ym. 2018)

Pre –eklampsia on merkittävin syy äidin, sikiön ja vastasyntyneiden kuolleisuuteen maailmassa. Pre-eklampsian syntymekanismi kuitenkin on toistaiseksi tuntematon. Pääoireiden, kuten verenpaineen nousun ja proteiiniurian, on osoitettu olevan riipuvaisia sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1) pitoisuudesta. SFlt-1 on istukan muodostama anti-angiogeeninen proteiini, joka toimii verisuonikasvutekijän (VEGF) ja istukan kasvutekijän (PlGF) vastavaikuttajana. (Mutter ja Karumachi 2008)

Pre-eklampsia tuntemattomasta syystä istukan spiraaliarterioiden muodostuminen on poikkeavaa. Tästä syystä istukkaan aiheutuu korkeampi verenkierron vastus ja hypoperfuusio. Istukan alentuneesta perfuusiosta seuraa istukan iskemia ja tämän vuoksi sikiön verenvirtauksen heikkeneminen. (Stegers ym. 2010, Rana ym. 2019)

4.4 Liitännäis pre-eklampsia

Liitännäis pre-eklampsia määritellään siten, että kroonista verenpainetta sairastavalla todetaan 1 tai usempi kappaleessa 4.3 esitetty pre eklampsian kriteeri korkean verenpaineen lisäksi (Brown ym. 2018). Liitännäis pre-eklampsian riski on kroonista verenpainetauti sairastavalla yli seitsenkertainen pre eklampsian esiintyvyyteen yhdysvaltalaisaineistossa.(Bramham ym. 2014)

5 HYPERTENSIIVISTEN RASKAUKSIEN YLEISIMMÄT KOMPLIKAATIOT

Hypertensiivisten raskauksien yleisimmät komplikaatiot ovat kohtukuolema, sikiön kasvun rajoittuminen, pieni syntymäpaino ja enneaikainen syntymä. E. Kajantien vuonna 2009 tutkimassa aineistossa nähdään raskaudenaikaisen hypertension vaikutus lapsen syntymämittoihin ja raskaudenkeston. Aineiston perusteella normotensiivisissä raskauksissa sikiön paino oli keskiarvoltaan 3435g, hypertensiivisissä 3382g, lievässä pre-eklampsiaassa 3216g ja vakavassa pre-eklampsiaassa 2894g ja erot ryhmien välillä olivat tilastollisesti merkitseviä. Myös sikiön syntymäpituus oli pienempi pre-eklampsiaa sairastavien äitien lapsilla verrattuna normotensiivisten äitien lapsiin. Aineistosta nähtiin myös, että vakavaa pre-eklampsiaa sairastavista äideistä 10,3%:a synnytti enneaikaisesti, kun taas normotensiivisistä raskauksista vain 4,7%:a oli enneaikaisia ja erot ryhmien välillä

olivat tilastollisesti merkitseviä. Vakava pre-eklampsia määritellään joko siten, että potilaalla oli proteinurian lisäksi systolinen verenpaine vähintään 160mmHg tai diastolinen verenpaine vähintään 110mmHg (Kajantie ym. 2009)

Vastaavanlainen korrelaatio pre-eklampsian vaikeusasteen vaikutuksesta raskauden keston ja lapsen syntymäkokoön nähtiin myös israelilaisessa aineistossa. (Nahum Sacks. Ym.2018)

Äidin kroonisen verenpainetaudin on osoitettu olevan riski pre-eklampsian muodostumiselle. Laaja kansainvälinen meta-analyysi sisälsi 55 tutkimusta ja 795 221 raskautta, joissa äiti sairasti kroonista verenpainetautia. Aineiston perusteella kroonista verenpainetautia sairastavalla keskimäärin 25,9%:lla raskaus komplisoituu pre-eklampsiksi. Riski on keskimäärin 8-kertainen Yhdysvalloissa normaali verenpaineisiin raskauksiin verrattuna. Samaisessa aineistossa todettiin myös useiden muiden raskauskomplikaatioiden riskin kohonneen. Kroonista verenpainetautia sairastavilla todettiin 28,1% riski synnytykseen ennen viikkoa raskausviikkoa 37, sekä 16,9% todennäköisyys alle 2500g syntymäpainoon. Komplikaatioiden riski oli keskimäärin 3 kertaa normotensiivistä raskautta suurempi. (Bramham 2014).

Taulukko 1: Hypertensiivisten tilojen vaikutus sikiön syntymämittoihin ja raskauden keston (Kajantie ym. 2009)

Mittaukset	n.	Normoten-	gestaatio		lievä pre-	vakava		
		siiviset	hypertensio	hypertensio	eclampsia	pre -	eklampsia	
		n=4271	n=1592	n=1592	n=120	n=120	n=164	
		keskiarvo				keskiarvo		
		keskiarvo	o	p	keskiarvo	p	keskiarvo	p
syntymä mitat								
paino (g)	6410	3435	3382	0.001	3216	<0.001	2894	<0.001
pituus (cm)	6365	50.3	50.3	0.5	49.7	0.001	48.8	<0.001
kg/m ³	6365	26.9	26.5	<0.001	25.9	<0.001	24.1	<0.001
raskauden								
kesto (vrk)	6204	280.2	279.7	0.2	277.5	0.02	275.1	<0.001
ennenaikaisuus								
(%)	6204	4.7	5.1	0.4	5.1	0.3	10.3	0.001

6 ÄIDIN VERENPAINEN VAIKUTUS SIKIÖN MYÖHEMPÄÄN SYDÄN- JA VERISUONISARASTAVUUTEEN

6.1 Krooninen verenpaine

Kroonisen verenpaineen suorista vaikutuksista sikiön kehitykseen on ristiriitaista näyttöä. On muun muassa esitetty, että äidin raskaudenaikaisella kroonisella verenpaineella voisi olla vaikutus synnyntäisen sydänvian kehittymiseen.

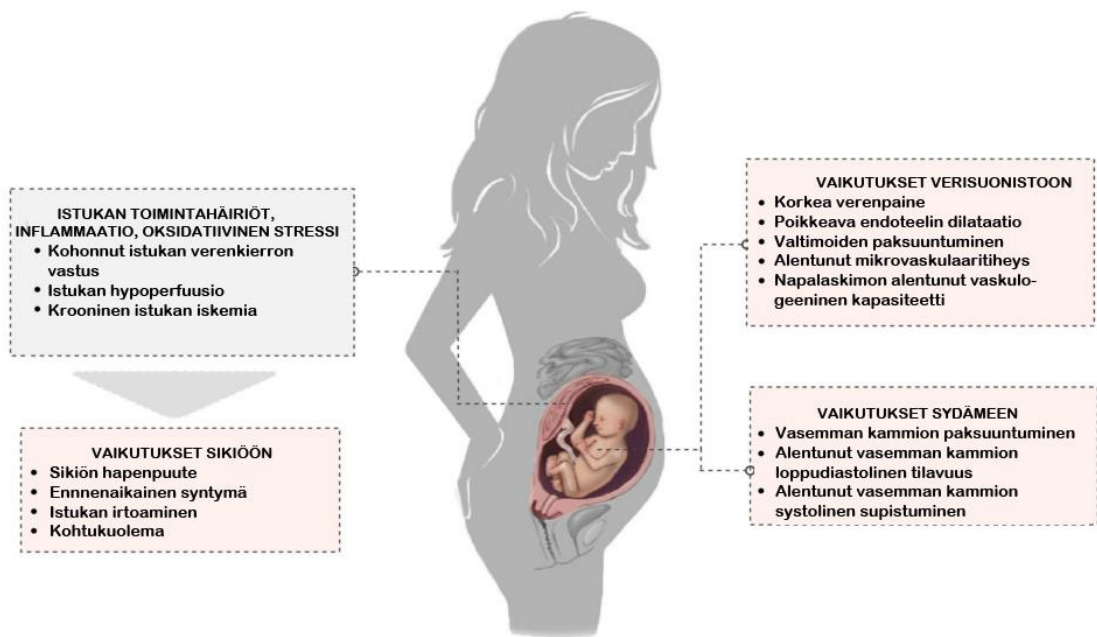
(Ramakrishnan ym. 2015)

Kroonisen verenpaineen osalta paremmin tiedettyä on verenpainelääkkeiden käytön vaikutukset sikiön kehitykseen. Sikiöepämuodostumien vuoksi ACE-estäjät ovat kontraindisoituja 2. ja 3:lla raskauskolmanneksella. Lisäksi on näyttöä ACE-estäjien käytön lisäävän sydän ja verisuonielimistön epämuodostumisia myös ensimmäisellä raskauskolmanneksella käytettäessä. (Cooper ym. 2006)

Vaikka suoria vaikutuksia äidin korkeasta verenpaineesta sikiön terveyteen on löydetty vain vähän, on kuitenkin osoitettu, että hypertensiivisten raskauksien komplikaatioilla eli raskauden kestolla, syntymäpainolla, sekä IUGR:lla eli sikiön kasvun hidastumisella on osoitettu vaikutus myöhempään sydän- ja verisuonisairastavuuteen. (Nahum Sacks ym. 2018)

6.2 Pre-eklampsia

Pre-eklampsialla on todettu useita sikiön terveyteen vaikuttavia seurauksia. Pre-eklampsia aiheuttaa istukan toimintahäiriön, josta seuraa sikiön hapenpuute. Istukan toimintahäiriö ja sikiön hapenpuute voi johtaa ennenaikaiseen syntymään, istukan irtoamiseen tai kohtukuolemaan. Sydän ja verisuonivaikutuksista on esitetty mm. korkeamman verenpaineen kehittymistä, poikkeavaa verisuonten laajenemista, valtimoiden paksuuntumista. Mahdollisia sydänvaikutuksia ovat mm. vasemman kammion paksuuntuminen. Mahdolliset vaikutukset ovat esitetty kuvassa 1.



Kuva 1. Pre-eklampsian vaikutuksia istukan toimintaan, sekä niiden vaikutus sikiöön. (Fox ym. 2019)

Israelilaisessa aineistossa tarkasteltiin normaalista raskaudesta ja pre-eklampsiaa sairastavan äidin raskaudesta syntyneiden sikiöiden kardiovaskulaarikuolleisuutta 18 vuoden ajalta (taulukko 2). Kyseisessä tutkimuksessa havaittiin tilastollisesti merkitsevästi suurempi kardiovaskulaarikuolleisuus pre-eklampsiaa sairastavien äitien jälkeläisillä. Lisäksi kuolleisuus oli verrannollinen pre-eklampsian vaikeusasteeseen. Retrospektiivinen tutkimus sisälsi 320 875 raskautta, joista suljettiin pois perinataalikuolemat, monisikiöraskaudet, krooniset hypertension sisältävät raskaudet, sekä synnyttäiset epämuodostumat. Näiden jälkeen jäljelle jäi 231 298 synnytystä, joista 4.1 % oli pre-eklampsian tai eklampsian komplisoimia raskauksia. Tilastollisesti merkitsevä kuolleisuuden lisääntyminen havaittiin hypertension, rytmihäiriöiden, sekä sydämen vajaatoiminnan osalta. Samassa tutkimuksessa tutkittiin myös sairaalahoitoon johtaneiden kardiovaskulaaritapahtumien esiintyvyyttä. Tilastollisesti merkitsevästi sairaalahoito oli noussut lievässä pre-eklampsiaa 1,3 kertaiseksi vaikeassa pre-eklampsiaa/eklampsiaa 2,32 kertaiseksi. Sen sijaan IUGR ei lisännyt tilastollisesti merkitsevästi sairaalahoidon tarvetta 18 vuoden seurantajaksolta. (Nahum Sacks ym.2018)

Taulukko 2. Normaalista raskaudesta ja pre-eklampsiaa sairastavan äidin raskaudesta syntyneiden sikiöiden kardiovaskulaarikuolleisuus 18 vuoden ajalta israelilaisessa aineistossa (Nahum Sacks ym. 2018)

<i>Kardiovaskulaari-kuolleisuus (n)</i>	<i>Ei pre-eklampsiaa (n=221765)</i>	<i>Lievä pre- eklampsia (n=7286)</i>	<i>vaikea pre- eklampsia (n=2174)</i>	<i>Eklampsia (n=74)</i>	<i>p-arvo</i>
Kardiomyopia (38)	34	3	1	0	0.256
Hypertensio (153)	141	8	3	1	<0.001
Keuhkosydänsairaus (32)	30	1	1	0	0.648
Rytmihäiröt (303)	285	13	4	1	0.016
Sydämen vajaatoiminta (84)	78	2	4	0	0.004

Myös pre-eklampsian vaikutus kohonneeseen verenpaineeseen on osoitettu useissa tutkimuksissa. Meta-analysissä, joka kattoi yli 45000 tapausta, pre-eklampsia-raskauksista syntyneiden lasten ja nuorten aikuisten systolinen verenpaine oli keskimäärin 2,39mmHg ja diastolinen 1,35mmHg korkeampi verrattuna lapsiin, joiden äideillä ei ollut raskauden aikana pre-eklampsiaa. Jos tämä verenpaineen nousu siirrettäisiin aikuisille, tarkoittaisi se arvioilta elinaikana 8% kohonnutta riskiä kuolla iskeemiseen sydänsairauteen, sekä 12% kohonnutta riskiä aivoverenkiertotapahtumaan (Davis ym. 2012)

Suomalaisaineiston perusteella pre-eklampsian vaikealla muodolla oli tilastollisesti merkitsevä vaikutus jälkeläisten hypertension ja aivoverenkierron häiriön esiintyvyyteen. Sen sijaan pre-eklampsian lievällä muodolla ei ollut tilastollista vaikutusta sydän ja verisuonisairauksien esiintyvyyteen. Huomattavaa kuitenkin oli, että lievin pre-eklampsia raskauksien ryhmä oli joukon pienin. Seuratut sydän- ja verisuonitautien päätapahtumat olivat sydän- ja koronaaritauti, sekä hemorraginen, että tromboottinen aivoverenkiertohäiriö ja hypertensio. Gestationaalisessa hypertensiossa verenpainetaudin riski oli tilastollisesti merkitsevästi koholla 1,3-kertainen, sekä tromboottisen aivoverenkiertohäiriön riski 1,5-kertainen. (Kajantie ym. 2009)

24h-ambulatorisella mittauksella 12-vuotiailla pre-eklampsian komplisoivasta raskaudesta syntyneillä oli suomalaisaineistossa sekä systolinen että diastolinen paine tilastollisesti merkitsevästi koholla verrattuna normotensiivisestä raskaudesta

syntyviin. Vaikuttaisi myös että pre-eklampsia raskaudesta syntyneillä poikalapsilla verenpaine olisi korkeampi kuin tytöillä. (Tenhola ym. 2006)

6.3 Pieni syntymäpaino

Pienen syntymäpainon on osoitettu olevan riskitekijä aikuisiän hypertensiolle (Barker ym. 1990, Martin ym. 2000.) ja syntymäpainon olevan kääntäen verrannollinen verenpaineeseen ja se on riippumaton myöhemmästä painosta (Barker ym. 1989).

Suomalaisaineistossa kartoitettiin miessukupuolisten syntymäpainon ja pituuden suhteen vaikutusta sairaalahoitoiseen koronaaritautiin myöhemmällä iällä. Tutkimuksessa osoitettiin alhaisen ponderaali-indeksin (kg/m^3) ennustavan nuoremmalla iällä todennäköisemmin sairaalahoitoista koronaaritautia.

Koronaaritapahtuman todennäköisyys näyttäisi kasvavan selkeimmin kaikkein hoikimpina syntyneillä. Alhaisimman ponderaali-indeksin ryhmään kuuluivat henkilöt joiden pituuden ja painon kuution suhde oli alle $25 \text{ kg}/\text{m}^3$. Korkeimman ponderaali-indeksin luokkaan kuuluneiden suhde oli yli $27.5 \text{ kg}/\text{m}^3$. Aineisto kattoi 6975 syntynyttä miestä aikavälillä 1934-1944. Päätetapahtumat kartoitettiin rekisteristä 1971-2013 väliseltä ajalta. Analyysiin valittiin lopulta 964 miestä. Ehtona oli että potilasta oli hoidettu ainakin kerran sairaalassa koronaaritaudin vuoksi. (Von Bonsdorff ym. 2017)

Syntymäpainon vaikutus verenpaineeseen näyttäisi kuitenkin olevan heikko. 55 tutkimusta kattanut meta-analyysi osoitti laajoissa tutkimuksissa verenpaineen olevan vähemmän riippuvainen syntymäpainosta kuin pienemmät tutkimukset olivat antaneet odottaa aikaisemmin. Analyysin pohjalta päätelmä oli, että yhden kilon kasvu syntymäpainossa laskee keskimäärin $0,6 \text{ mmHg}$ systolista verenpainetta. (Huxley ym. 2002)

6.4 Raskauden kesto

Tutkimusten mukaan ennenaikaisesti syntyneillä on todettu korkeampi riski kardiovaskulaarisairauksiin.

Vuonna 2014 Neonatal Medicine –lehden julkaisun mukaan ennenaikaisesti syntyneillä on taipumus korkeampaan verenpaineeseen, korkeampi rasvan osuus painosta, heikentynyt glukoosin säätely sekä viitteitä ateroskleroosille altistavasta lipidiprofiilista. (Kajantie ja Hovi 2014)

Vastaavansuuntaista näyttöä on myös saatu australialaisesta aineistosta, jossa seurattiin kaikkia Viktorian osavaltion synnytyssairaalassa vuosina 1991 ja 1992 erittäin ennenaikaisesti ja erittäin pienipainoisina syntyneitä. Seuranta toteutettiin 25 vuoden ajan. Tutkimuksissa selvitettiin mm. painon ja pituuden kehitys ja verenpaine ja verikokeilla seurattiin glukoosia, insuliinia, kolesterolia, HDL:ää, LDL:ää, CRP:tä.

25 vuoden kuluttua erittäin pienipainoisina tai erittäin ennenaikaisena syntyneet olivat keskimäärin lyhyempiä ja kevyempiä, mutta BMI oli 1,2 yksikköä keskimäärin suurempi. Tulos ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevä. Sisäisemmän kaulavaltimon seinämänpaksuudessa ei myöskään havaittu eroa ryhmien välillä. Sen sijaan tilastollisesti merkitsevästi systolinen verenpaine oli 5,4 mmHg ja diastolinen 4,2mmHg korkeampi vertailuryhmään verrattuna. Myös viskeraalisen rasvan määrä oli tilastollisesti suurempi. Paastoglukoosi oli 0,13 korkeampi. HDL 0,09 alhaisempi, triglyseridit 0,17 korkeammat, LDL pitoisuuksissa ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa. (Cheong ym. 2020)

Helsingin syntymäkohorttitutkimuksessa tarkasteltiin ennenaikaisesti syntyneiden riskiä sepelvaltimotautiin, sekä aivoverenkiertohäiriöön. Kumpaakaan tapahtumaan ei saatu tilastollisesti merkitsevää eroa verrattuna täysiaikaisina syntyneisiin. Löydös on ristiriidassa sen kanssa, että tutkimusten mukaan ennenaikaisesti syntyneillä on kuitenkin todettu enemmän riskitekijöitä em. sairauksille verrattaessa täysiaikaisena syntyneisiin. (Kajantie ym. 2015)

7. POHDINTA

Tutkimusten mukaan äidin raskaudenaikainen korkea verenpaine ennustaa jälkeläisellä suurempaa sydän- ja verisuonitautien sairastavuutta. Tunnetuimmat hypertensiivisten raskauksien sikiökomplikaatioita ovat kohtukuolema, ennenaikainen syntymä ja pieni syntymäpaino. Pienen syntymäpainon on osoitettu olevan itsenäinen riskitekijä hypertensiolle ja verenpaineen olevan kääntäen verrannollinen syntymäpainoon.

Etenkin vaikealla pre-eklampsian muodolla on osoitettu olevan merkittävä vaikutus systoliseen ja diastoliseen verenpaineeseen jälkeläisellä. Pre-eklampsiaraskaudesta syntyneillä on osoitettu lisäksi olevan kohonnut riski tromboottiseen aivoverenkiertohäiriöön, sekä kardiovaskulaarikuolleisuuteen. Lapsilla ja nuorilla

aikuisilla on pystytty osoittamaan näyttöä korkeamman verenpaineen, sekä huonomman sokeri- ja lipidiprofiilin osalta.

Vahvin näyttö raskaudenaikaisen hypertension vaikutuksista syntyneen myöhempään sairastuvuuteen näyttäisi löytyvän pre-eklampsian komplisoimista raskauksista ja raskauksista, joissa sikiö on syntynyt ennenaikaisena tai pienipainoisena.

Moni ehdotettu mekanismi kohonneen verenpaineen taustalla näyttäisi liittyvän munuaisten toimintaan sekä niiden kehitykseen. Munuaisten toiminnasta johtuva verenpaineen kohoaminen sopisi myös ajallisesti sikiön kehitykseen, koska pre-eklampsia esiintyy vaikeimmillaan raskauden viimeisellä kolmanneksella. Tällöin istukan verenkierron häiriöillä voi olla haitallinen vaikutus munuaisten kehitykseen. Ihmistutkimuksissa on myös osoitettu käänteinen riippuvuus syntymäpainon ja verenpaineen suolaherkkyuden välillä. Lisäksi on osoitettu syntymäpainon olevan suoraan verrannollinen kreatiinipuhdistumaan.

Pre-eklampsian tarkka etiologia on tuntematon. Kaikkia teorioita yhdistää endoteelin toimintahäiriö, sekä alentunut istukan verenvirtaus. Vasodilataatiovaste on raskauden aikana suuresti riippuvainen typpioksidista (NO). Sekä NO, että typpioksidisyntetaasi NOS tasot nousevat normaalissa raskaudessa. Pre-eklampsian on eläinkokeissa osoitettu laskevan systeemisesti sekä NO:n metaboliaa ja tuotannon, että NOS geenien expressiota. Sen sijaan ihmisillä NO tuotannon on havaittu vähenevän vain munuaistasolla. Kirjallisuudessa on vastakkaisia näkemyksiä NO:n vaikutuksesta pre-eklampsiaassa. (Turbeville ja Sasser 2020, Fox ym. 2019)

Kardiovaskulaarisairauksien ja riskitekijöiden suurenemisen taustalla voisi puolestaan olla myös epigeneettiset muutokset, jotka johtuvat kohdunsisäisten olosuhteiden muutoksista (Gluckman ym. 2008).

Pre-eklampsian hoitomahdollisuudet ovat rajalliset. Käypää hoitoa tällä hetkellä ovat tarkka seuranta, verenpainetta alentava lääkitys, sekä magnesiumsulfaatti eklampsian ehkäisyyn. Ainoa pre-eklampsian parantava hoito tällä hetkellä on synnytys.

Uusimpia biomarkkereita pre-eklampsian riskin havaitsemiseksi ovat PIGF, sekä s-Ftl-PIGF suhde, jolla mahdollisesti voidaan erottaa pre-eklampsia muista hypertensiivisistä raskauden tiloista.

Pre-eklampsian patogeneesin ja myöhäisseuraamusten mekansimien ymmärtäminen voi mahdollistaa uusia hoitomuotoja, joilla voidaan hoitaa sekä raskaudenaikaista tilaa, sekä ehkäistä pitkäaikaisseuraamuksia sikiölle. (Turbeville ja Sasser 2020)

LÄHTEET

Barker DJ, Bull AR, Osmond C, Simmonds SJ. Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. *BMJ*. 1990;301(6746):259-62.

Barker DJ, Osmond C, Golding J, Kuh D, Wadsworth ME. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ*. 1989;298(6673):564-7.

Bramham K, Parnell B, Nelson-Piercy C, Seed PT, Poston L, Chappell LC. Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2014;348:g2301.

Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, Hall DR, Warren CE, Adoyi G, Ishaku S; International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. *Hypertension*. 2018;72(1):24-43.

Cheong JLY, Haikerwal A, Wark JD, Irving L, Garland SM, Patton GC, Cheung MM, Doyle LW; Victorian Infant Collaborative Study Group. Cardiovascular Health Profile at Age 25 Years in Adults Born Extremely Preterm or Extremely Low Birthweight. *Hypertension*. 2020;76(6):1838-1846.

Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer S, Gideon PS, Hall K, Ray WA. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med*. 2006;354(23):2443-51.

Davis EF, Lazdam M, Lewandowski AJ, Worton SA, Kelly B, Kenworthy Y, Adwani S, Wilkinson AR, McCormick K, Sargent I, Redman C, Leeson P. Cardiovascular risk factors in children and young adults born to preeclamptic pregnancies: a systematic review. *Pediatrics*. 2012;129(6):e1552-61.

Ekholm E, Laivuori H. Naistentaudit ja synnytykset [online]. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 2019 (luettu 27.1.2021). Saatavilla Internetissä (vaatii käyttäjätunnuksen: www.oppoportti.fi/op/njs13802

Fox R, Kitt J, Leeson P, Aye CYL, Lewandowski AJ. Preeclampsia: Risk Factors, Diagnosis, Management, and the Cardiovascular Impact on the Offspring. *J Clin Med*. 2019;8(10):1625.

Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *N Engl J Med*. 2008;359(1):61-73

Huxley R, Neil A, Collins R. Unravelling the fetal origins hypothesis: is there really an inverse association between birthweight and subsequent blood pressure? *Lancet*. 2002;360(9334):659-65.

Kajantie E, Eriksson JG, Osmond C, Thornburg K, Barker DJ. Pre-eclampsia is associated with increased risk of stroke in the adult offspring: the Helsinki birth cohort study. *Stroke*. 2009;40(4):1176-80.

Kajantie E, Hovi P. Is very preterm birth a risk factor for adult cardiometabolic disease? *Semin Fetal Neonatal Med*. 2014;19(2):112-7.

Kajantie E, Osmond C, Eriksson JG. Coronary Heart Disease and Stroke in Adults Born Preterm - The Helsinki Birth Cohort Study. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2015;29(6):515-9.

Kurbasic A, Fraser A, Mogren I, Hallmans G, Franks PW, Rich-Edwards JW, Timpka S. Maternal Hypertensive Disorders of Pregnancy and Offspring Risk of Hypertension: A Population-Based Cohort and Sibling Study. *Am J Hypertens*. 2019;32(4):331-334.

Martin H, Gazelius B, Norman M. Impaired acetylcholine-induced vascular relaxation in low birth weight infants: implications for adult hypertension? *Pediatr Res*. 2000;47(4 Pt 1):457-62.

Mutter WP, Karumanchi SA. Molecular mechanisms of preeclampsia. *Microvasc Res*. 2008;75(1):1-8.

Mutter WP, Karumanchi SA. Molecular mechanisms of preeclampsia. Nahum Sacks K, Friger M, Shoham-Vardi I, Spiegel E, Sergienko R, Landau D, Sheiner E. Prenatal exposure to preeclampsia as an independent risk factor for long-term cardiovascular morbidity of the offspring. *Pregnancy Hypertens*. 2018; 13:181-186.

Ramakrishnan A, Lee LJ, Mitchell LE, Agopian AJ. Maternal Hypertension During Pregnancy and the Risk of Congenital Heart Defects in Offspring: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatr Cardiol*. 2015;36(7):1442-51.

Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circ Res*. 2019;124(7):1094-1112.

Stegers EA, von Dadelszen P, Duvetik JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2010;376(9741):631-644.

Story L, Chappell LC. Preterm pre-eclampsia: What every neonatologist should know. *Early Hum Dev*. 2017;114:26-30.

Suomen virallinen tilasto (SVT): Syntyneet [verkkojulkaisu]. 8/2020

Tenhola S1, Rahiala E, Martikainen A, Halonen P, Voutilainen R. Blood pressure, serum lipids, fasting insulin, and adrenal hormones in 12-year-old children born with maternal preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(3):1217-22.

Turbeville HR, Sasser JM. Preeclampsia beyond pregnancy: long-term consequences for mother and child. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2020;318(6):F1315-F1326.

Von Bonsdorff ME, von Bonsdorff MB, Martikainen J, Salonen M, Kajantie E, Kautiainen H, Eriksson JG. Body size at birth and coronary heart disease-related hospital care in adult men - findings from the Helsinki Birth Cohort Study. *Ann Med.* 2017;49(2):126-133.