

Pienipainoisina syntyneiden keskosten painoindeksin jakautuminen 17-vuotiaana

Turun yliopisto
Lääketieteellinen tiedekunta
Lastentautioppi
Syventävien opintojen opinnäytetyö

Laatija:
Katriina Koivukangas

17.1.2026
Turku

Syventävien opintojen opinnäytetyö

Tutkinto-ohjelma, oppiaine: Lastentautioppi

Tekijä: Katariina Koivukangas

Otsikko: Pienipainoisina syntyneiden keskosten painoindeksin jakautuminen 17-vuotiaana

Ohjaajat: Mira Huhtala ja Liisa Lehtonen

Sivumäärä: 39 sivua

Päivämäärä: 17.1.2026

Barkerin hypoteesin mukaan keskisuus lisää sekä myöhemmän iän riskiä lihavuudelle että riskiä sairastua esimerkiksi useisiin eri kroonisiin sairauksiin, kuten sydän- ja verisuonisairauksiin. Tämän syventävien opinnäytetyön tarkoituksena on selvittää, miten keskisuus vaikuttaa aikuisiän kynnyksellä olevien nuorten kasvuun verrattuna täysiaikaisena tai normaalipainoisena syntyneisiin ikätovereihin. Tutkimuksessa pohditaan, noudattaako keskוסina syntyneiden 17-vuotiaiden nuorten kasvu Barkerin hypoteesia. Tutkimushypoteesina on oletus siitä, että keskוסina syntyneillä nuorilla esiintyy enemmän ylipainoa ja lihavuutta kuin täysiaikaisena syntyneillä ikätovereilla. Maailmalla on tehty paljon tutkimuksia Barkerin hypoteesiin liittyen, mutta kirjallisuus aiheen ympärillä ei ole yhtenevää. Tämän vuoksi tutkimus on edelleen hyvin ajankohtainen ja tärkeä, jotta saadaan yhä luotettavampaa dataa keskוסina syntyneiden myöhemmästä terveydestä.

Opinnäytetyön tutkimusaineisto on osa PIPARI-tutkimusta (Pienipainoisten riskilasten käyttäytyminen ja toimintakyky), joka on Turun yliopistollisessa keskussairaalassa vuonna 2001 käynnistynyt pienipainoisten riskilasten moniammatillinen kehitysseurantatutkimus. Opinnäytetyön tutkimusaineistoon valikoitui 113 Tyksissä alle 1501 g painoisena tai ennen raskausviikkoa 32 syntynyttä pikkukeskosta ja 84 täysiaikaisena syntynyttä verrokkinuorta, eli yhteensä 197 tutkittavaa. 17-vuotiaiden aineisto on kerätty kyselylomaketutkimuksena, josta on poimittu jokaiselta tutkittavalta pituus, paino ja sukupuoli. Aineistosta tutkitaan keskוסina syntyneiden nuorten sekä verrokkinuorten kasvua tarkastelemalla pituutta ja painoindeksiä (BMI). Pituutta ja BMI:tä vertaillaan useiden eri ryhmien välillä: kaikki keskוסet ja kaikki verrokkit, keskוסtytöt ja keskוסpojat, verrokkitytöt ja verrokkipojat, keskוסtytöt ja verrokkitytöt, keskוסpojat ja verrokkipojat, small for gestational age eli SGA-keskוסet ja ei SGA-keskוסet. BMI:n osalta ollaan kiinnostuneita erityisesti ylipainosta (BMI > 25 kg/m²), lihavuudesta (BMI > 30 kg/m²) ja alipainosta (BMI < 18 kg/m²).

Opinnäytetyön tutkimuksen perusteella huomattiin, että pikkukeskosena syntyneiden nuorten painoindeksi oli keskimäärin täysiaikaisena syntyneitä verrokkinuoria alhaisempi. Tutkimuksen aineisto ei siis noudattanut ylipainon ja lihavuuden osalta Barkerin hypoteesia. Tutkimuksen perusteella huomattiin pikemminkin päinvastaisia arvoja, joissa pikkukeskosena syntyneet nuoret olivat keskimäärin laihempia, kun heitä verrattiin täysiaikaisena syntyneisiin verrokkinuoriin. Barkerin hypoteesissa esitetään kuitenkin myös, että keskוסuus vaikuttaa kasvuun siten, että keskוסina syntyneet olisivat täysiaikaisena syntyneitä ikätovereitaan lyhyempiä. Opinnäytetyön tutkimuksen osalta huomattiin, että pikkukeskosena syntyneet nuoret olivat tilastollisesti merkitsevästi lyhyempiä, kun heitä verrattiin täysiaikaisena syntyneisiin verrokkinuoriin. Pituuden osalta tutkimus noudatti Barkerin hypoteesia.

Avainsanat: keskonen, Barkerin hypoteesi, painoindeksi, pituus, paino, kasvu

Sisällysluettelo

1	Johdanto	4
2	Kirjallisuuskatsaus	5
2.1	Keskosuuden määritelmät	5
2.2	Barkerin hypoteesi	7
2.3	Lihavuus ja liitännäissairaudet	8
2.4	Keskokset ja painoindeksi lapsena	10
2.5	Keskokset ja painoindeksi aikuisena	13
2.6	Mekanismit	15
2.7	Keskosuus ja sydän- ja verisuonitautiriski	18
2.8	Aiemman tutkimustiedon aukot	20
3	Aineisto ja menetelmät	22
4	Tulokset	24
5	Pohdinta	32
	Lähteet	35

1 Johdanto

Keskosten tutkimus tarjoaa tärkeää tietoa pienipainoisina tai ennenaikaisina syntyneiden lasten perheille. Keskosella tarkoitetaan ennenaikaisena syntynyttä vastasyntynyttä (1). Vastasyntyneitä voidaan luokitella tarkemmin myös esimerkiksi raskausviikkojen tai syntymäpainon mukaan. Usein täsmällisempi määrittely onkin mielekästä tarkempien analyysien saavuttamiseksi. Monien tutkimuksien tuloksissa on huomattu eroavaisuuksia, kun vastasyntyneitä on määritelty tarkemmin esimerkiksi syntymäpainon mukaan eri luokkiin (2). David Barker ja hänen kollegansa esittivät teorian, jonka mukaan keskoset olisivat myöhemmällä iällä täysiaikaisena tai normaalipainoisena syntyneitä ikätovereitaan lyhyempiä ja lihavampia. (3) Barkerin hypoteesin mukaan keskosuus lisää yksilön riskiä sairastua useisiin eri kroonisiin sairauksiin myöhemmällä iällä. Barkerin hypoteesia on tutkittu lukuisten eri kroonisten sairauksien, kuten tyypin 2 diabeteksen, lihavuuden, korkean verenpaineen, metabolisen oireyhtymän, sydän- ja verisuonitautien sekä psyykkisten sairauksien osalta. Esimerkiksi alhaisen syntymäpainon ja myöhemmän iän sydän- ja verisuonitautiriskin välinen yhteys on laajalti tutkittu ja todettu useissa tutkimuksissa (3–8).

Lihavuus on yhteydessä ennenaikaiseen kuolleisuuteen ja lisääntyneeseen sairastumisriskiin. (9) Ylipaino ja lihavuus lapsuudessa ja nuoruudessa ennustavat ylipainoa ja lihavuutta myös aikuisena (10,11). Myös alhaisen syntymäpainon ja yleisesti keskosuuden on osoitettu olevan yhteydessä ylipainon ja lihavuuden ilmaantumiseen myöhemmällä iällä (3,12–14). Tämän vuoksi onkin erityisen tärkeää kiinnittää entistä enemmän huomiota ylipainon ja lihavuuden ennaltaehkäisyyn myös ja etenkin keskosilla. Kuitenkin useiden Barkerin hypoteesia tukevien tutkimuksien lisäksi on tehty runsaasti tutkimuksia, joissa alhaisen syntymäpainon tai ennenaikaisen syntymän ja myöhemmän iän lisääntyneen lihavuuden välistä yhteyttä ei ole havaittu (15,16). Kirjallisuus aiheen ympärillä ei ole yhtenevää.

Tässä opinnäytetyössä selvitetään, miten keskosuus vaikuttaa aikuisiän kynnyksellä olevien nuorten kasvuun verrattuna täysiaikaisena tai normaalipainoisena syntyneisiin ikätovereihin. Keskosten kasvua ja kehitystä on tutkittu laajalti ympäri maailmaa, mutta tutkimukset ovat suurimmaksi osaksi suuntautuneet tarkastelemaan vain erityisesti ensimmäisten syntymänjälkeisten vuosien kasvua. Tutkimuksia keskosuuden vaikutuksista myöhemmällä iällä on niukasti. Muutamissa keskosina syntyneitä aikuisia seuranneissa tutkimuksissa on keskosina syntyneiden aikuisten havaittu olevan saavutuskasvusta huolimatta lyhyempiä ja kevyempiä, kuin normaaliajassa tai -painosina syntyneet ikätoverit (3,17–20). Opinnäytetyön aineistossa analysoidaan keskosina syntyneiden 17-vuotiaiden nuorten ja normaaliajassa syntyneiden 17-vuotiaiden verrokkinuorten kasvua. Opinnäytetyön tutkimus antaa arvokasta tietoa keskosuuden vaikutuksesta kasvuun lapsuusiän jälkeen, aikuistumisen kynnyksellä.

2 Kirjallisuuskatsaus

2.1 Keskosuuden määritelmät

Vastasyntyneiden luokittelussa käytetään useita termejä, joista monet ovat tarkasti määriteltyjä. Vastasyntyneitä voidaan luokitella muun muassa raskausviikkojen tai syntymäpainon mukaan. Normaali raskaus kestää 40 viikkoa (1). Raskausviikolla 37 tai sen jälkeen syntyneet vauvat ovat täysiaikaisia. Tätä aikaisemmin syntyneet vauvat ovat ennenaikaisia. Jos raskaus päättyy ennen raskausviikkoa 22, puhutaan keskenmenosta. Ennenaikainen vauva syntyy siis vähintään raskausviikolla 22+0 ja enintään raskausviikolla 36+6. Raskausviikkoihin perustuvassa luokittelussa ennenaikaisesti syntyneet vauvat voidaan jakaa vielä hieman ennenaikaisiin, hyvin ennenaikaisiin ja erittäin ennenaikaisiin. Hieman ennenaikainen vauva syntyy raskausviikoilla 34+0–36+6, hyvin ennenaikainen vauva on syntynyt ennen raskausviikkoa 32+0 ja erittäin ennenaikainen vauva ennen raskausviikkoa 28+0. (1)

Vastasyntyneitä voidaan luokitella myös pelkästään syntymäpainon mukaan. Vastasyntyneet vauvat jaetaan pienen, hyvin pienen tai erittäin pienen syntymäpainon luokkaan. Pienipainoinen keskonen painaa syntyessään alle 2500 g, hyvin pienipainoinen alle 1500 g ja erittäin pienipainoinen alle 1000 g. (1)

Vastasyntyneitä voidaan määritellä myös raskausviikkoihin nähden suhteutetun syntymäpainon avulla, mitä pidetään kohdunsisäisen kasvun mittarina (3). Osa vauvoista syntyy raskausviikkoihin nähden pienikokoisina, eli SGA-lapsina (engl. small for gestational age). Raskauden keston nähden pienipainoiset lapset painavat syntymähetkellä vähemmän kuin kaksi keskihajontaa (SD-yksikköä) alle raskausviikkoja vastaavan keskipainon.

”Keskonen” ei olekaan terminä aivan yhtä yksiselitteinen kuin esimerkiksi käsitteet ja määritelmät, jotka perustuvat raskausviikkoihin tai syntymäpainoon. Alkuperäisessä merkityksessään keskosuudella tarkoitetaan pienipainoisena (syntymäpaino alle 2500 g) syntynyttä lasta riippumatta raskauden kestosta. Nykyään keskosella tarkoitetaan ennenaikaisena syntynyttä vastasyntyntä. (1)

Usein täsmällisempiä analyysejä varten on kuitenkin mielekästä määritellä tarkemmin tutkimukseen osallistuvat keskoset. Tämän vuoksi onkin tärkeää, että on olemassa tarkempia määritelmiä, jotka perustuvat raskausviikkoihin ja syntymäpainoon. Monien tutkimuksien tuloksissa on huomattu eroavaisuuksia keskosten välillä, kun heitä on tarkemmin määritelty esimerkiksi syntymäpainon

mukaan eri luokkiin (2). Vaikka suurin osa (yli 50 %) keskosista syntyy vain hieman ennenaikaisina (raskausviikot 34+0–36+6) (1,3), usein keskosista tehdyissä tutkimuksissa on mukana vain hyvin tai erittäin ennenaikaisesti tai hyvin tai erittäin pienipainoisena syntyneitä keskosia.

Maaailmaan syntyi vuonna 2020 arviolta 14,3 miljoonaa keskosta. Tämä tarkoittaa noin 9,8 % kaikista vastasyntyneistä. Keskosina syntyneiden lasten lukumäärässä ei ole esiintynyt merkittäviä muutoksia viimeisten kymmenen vuoden aikana. (21) Suomessa syntyy vuosittain noin 3000 keskosta, eli noin joka 20. syntyvä vauva on keskonen (1). Suurin osa (70–80 %) keskosista syntyy raskausviikoilla 32+0–36+6 (3). Vain alle 1% vastasyntyneistä on pikkukeskosia, jotka painavat syntyessään korkeintaan 1500 g tai syntyvät ennen raskausviikkoa 32+0. (1)

Taulukko 1: Vastasyntyneisiin liittyviä määritelmiä. (1,3)

Termi	Määritelmä
Yliaikainen	Raskausviikot $\geq 42+0$
Täysiaikainen	Raskausviikot 37+0–41+6
Ennenaikainen	Raskausviikot $< 37+0$
Hieman ennenaikainen	Raskausviikot 34+0–36+6
Jonkin verran ennenaikainen	Raskausviikot 32+0–33+6
Hyvin ennenaikainen	Raskausviikot $< 32+0$
Erittäin ennenaikainen	Raskausviikot $< 28+0$
Pieni syntymäpaino	Syntymäpaino < 2500 g
Hyvin pieni syntymäpaino	Syntymäpaino < 1500 g
Erittäin pieni syntymäpaino	Syntymäpaino < 1000 g
SGA-lapsi (small for gestational age)	Enemmän kuin kaksi SD-yksikköä alle raskausviikkoja vastaavan keskipainon
AGA-lapsi (appropriate for gestational age)	\pm kahden SD-yksikön sisällä raskausviikkoja vastaavan keskipainon
LGA-lapsi (large for gestational age)	Enemmän kuin kaksi SD-yksikköä yli raskausviikkoja vastaavan keskipainon
Pikkukeskonen	Raskausviikot $< 32+0$ tai syntymäpaino ≤ 1500 g

”Pikkukeskonen” on lapsi, joka syntyy ennen raskausviikkoa 32+0 tai painaa syntyessään enintään 1500 grammaa. (1)

2.2 Barkerin hypoteesi

Barkerin hypoteesin mukaan keskosuus ja sikiöaikaiset olosuhteet vaikuttavat merkittävästi yksilön riskiin sairastua useisiin eri kroonisiin sairauksiin myöhemmällä iällä. David Barker ja hänen kollegansa esittivät 1980-luvulla teorian, jonka mukaan sikiöaikainen puutteellinen ravitseminen ja kasvu sekä ennenaikainen syntymä ovat tärkeitä riskitekijöitä erilaisten sairauksien kehittymiselle. Barkerin hypoteesi perustuu suuriin epidemiologisiin tutkimuksiin, joissa havaittiin yhteys muun muassa alhaisen syntymäpainon ja aikuisiän lisääntyneen sairastuvuuden välillä. (3) Hypoteesia on tutkittu paljon ja se onkin saanut tuekseen lukuisia tutkimuksia, joissa on osoitettu alhaisen syntymäpainon ja suurentuneen sairastumisriskin yhteys aikuisiällä (3–5,22). Barkerin hypoteesia on tutkittu lukuisten eri kroonisten sairauksien, kuten tyypin 2 diabeteksen, lihavuuden, korkean verenpaineen, metabolisen oireyhtymän, sydän- ja verisuonitautien sekä psyykkisten sairauksien osalta. Esimerkiksi alhaisen syntymäpainon ja myöhemmän iän sydän- ja verisuonitautiriskin välinen yhteys on laajalti tutkittu ja todettu useissa tutkimuksissa (3–8).

Barker ja hänen kollegansa pohtivat myös keskosuuden ja aikuisiän sairastumisriskin yhteyden taustalla olevia mekanismeja. Hypoteesin mukaan keskosuus ja huono sikiöaikainen kasvu vaikuttavat pysyvästi tiettyihin lapsen elintoimintoihin, mutta myös rakenteeseen ja kasvuun. Kohdussa sikiöt sopeutuvat muuttuviin olosuhteisiin. Näiden muutosten taustaksi Barker ja hänen kollegansa esittivät, että huonon sikiöaikaisen ravitsemuksen ja kasvun vuoksi keskokset aktivoivat ja muokkaavat uudelleen tiettyjä geenejä. (23) Sikiö saattaa mukautua kohdunsisäisiin olosuhteisiin jopa yksittäisiä geenejä muokkaamalla. Geenien uudelleenohjelmoinnin taustalla voi olla useita erilaisia epigeneettisiä mekanismeja, kuten DNA-metylaatioita tai histonimuutoksia. (24) Sikiöaikaiset muutokset geeneihin tai niiden säätelyyn voivatkin vaikuttaa kehittyvän keskoslapsen myöhempään terveyteen. Esimerkiksi huonoon sikiöaikaiseen ravitsemukseen mukautuminen voi vaikuttaa hormoniaineenvaihduntaa sääteleviin geeneihin niin, että sairastumisriski aikuisiällä kasvaa (25).

Pienipainoisina tai ennenaikaisina syntyneet lapset saattavat mahdollisesti kantaa perimässään myös sellaisia geneettisiä muutoksia, jotka johtavat erilaisiin kehityksellisiin sopeumiin. Nämä esimerkiksi kehittyvän lapsen rakenteeseen, kasvuun ja elintoimintoihin vaikuttavat sopeumat voivat johtaa aikuisiällä erilaisiin sairauksiin, kuten sydän- ja verisuonisairauksiin, tyypin 2 diabetekseen ja krooniseen munuaistautiin. (24,26) Näiden sairauksien taustalle on esitetty lukuisia useisiin eri elimiin kohdistuvia ja niiden toimintaa häiritseviä muutoksia. Barkerin hypoteesi esittääkin, että sikiö sopeutuu kohdunsisäiseen ravinteiden puutteeseen säästämällä energiaa elintärkeisiin elimiin muiden elinten kustannuksella (24,27). Tämän vuoksi esimerkiksi munuaisten, verisuonten, lihas- ja rasvakudoksen sekä haiman kehitys voi olla vajavaista (24). Eri elinten kehityshäiriöihin ja muihin

keskosuuden ja aikuisiän sairastumisriskin välisen yhteyden taustalla vaikuttaviin mekanismeihin palataan luvussa 2.6.

Vaikka tutkimustulokset Barkerin hypoteesin tueksi ovat kiistattomia, kaikkien tutkimuksien tulokset eivät ole olleet yhteneviä. Maailmalla on tehty tutkimuksia, joissa ei ole pystytty todistamaan yhteyttä keskosuuden ja aikuisiän suurentuneen sairastumisriskin välillä. David Barkerin ja hänen kollegoidensa esittämää teoriaa on tutkittu paljon erityisesti somaattisten sairauksien osalta. Psykykkisten sairauksien ja alhaisen syntymäpainon tai keskosuuden välistä yhteyttä ei kuitenkaan ole tutkittu yhtä kattavasti. Eräässä hollantilaisessa tutkimuksessa haluttiin selvittää syntymäpainon sekä mielialahäiriöiden, skitsofrenian ja ADHD:n välistä kausaalista yhteyttä (28). Tutkimus ei pystynyt osoittamaan selkeää kausaalista suhdetta alhaisen syntymäpainon ja tutkittujen psykykkisten sairauksien esiintyvyyden välillä. Tutkimuksessa kuitenkin esitettiin mahdollisuus, että kausaalinen yhteys on olemassa, mutta tällöin sen on oltava hyvin heikko. Tämä tarkoittaisi sitä, että pienipainoisuus syntymähetkellä ei ole yksin riittävän merkittävä taustalla vaikuttava riskitekijä näille sairauksille (28). Onkin todennäköistä, että alhaisen syntymäpainon ja sekä somaattisten että psykykkisten sairauksien välinen yhteys on monitekijäinen, ja keskosuus on vain myötävaikuttamassa kokonaisuutta (23,28).

David Barkerin hypoteesi ja sen pohjalta tehtyjen tutkimusten tulokset nostattivat maailmalla kiinnostusta sikiöaikaisten tekijöiden vaikutuksista myöhemmän iän sarastavuuteen. Tämä on johtanut muun muassa kansainvälisen järjestön Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) muodostumiseen. Kansainvälinen järjestö DOHaD on rakennettu Barkerin esittämän hypoteesin ympärille. Järjestön tavoitteena on tukea tutkijoita ja tutkimustyötä sekä lisätä tietoisuutta ensimmäisten elinvuosien vaikeuksien vaikutuksista myöhempään terveyteen ja aikuisiän sairastumisriskiin. DOHaD tukee yhteistyötä ja koulutusta. Järjestöön kuuluu tutkijoita, lääkäreitä, kouluttajia, päättäjiä ja muita terveydenalan ammattilaisia useista eri maista. Järjestö pyrkii maailmanlaajuisesti tarjoamaan lapsille ja heidän perheilleen mahdollisimman terveen alun elämälle. (29)

2.3 Lihavuus ja liitännäissairaudet

Lihavuudella on useita todettuja terveysvaikutuksia. Lihavuus on yhteydessä ennenaikaiseen kuolleisuuteen ja lisääntyneeseen sairastumisriskiin. Lihavuuden on osoitettu vaikuttavan useiden eri kroonisten sairauksien riskiin, kuten tyyppin 2 diabetekseen, sydän- ja verisuonisairauksiin, tuki- ja liikuntaelinsairauksiin, masennukseen, uniapneaan, kihtiin sekä useisiin syöpäsairauksiin. (9) Suomalaisessa FinTerveys 2017 -tutkimuksessa huomattiin, että normaalipainoiset sairastuivat 10

vuoden aikana tyypin 2 diabetekseen, sepelvaltimotautiin, astmaan, nivelrikkoon, kihtiin tai sappikivitautiin huomattavasti harvemmin kuin ylipainoiset tai lihavat (30). Lukuisissa eri tutkimuksissa ympäri maailmaa on huomattu vastaavanlaisia yhteyksiä. Esimerkiksi 47 tutkimusta sisältäneessä meta-analyysissä lihavien ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) todettiin olevan suuremmassa riskissä sairastua eri munuaissairauksiin verrattuna normaalipainoisiin (31). Vastaavasti Euroopan kardiologiyhdistyksen (European Society of Cardiology) julkaisemassa katsausartikkelissa lihavuuden todettiin lisäävän merkittävästi diabeteksen, hypertension, dyslipidemian ja metabolisen oireyhtymän riskiä (32). Edellä mainitut lihavuudesta aiheutuvat liitännäissairaudet ovat monien muiden kroonisten sairauksien riskitekijöitä. Lihavuudesta aiheutuvien liitännäissairauksien lisäksi lihavuuden on osoitettu olevan myös itsenäinen riskitekijä esimerkiksi sydän- ja verisuonisairauksien kehittymiselle (33).

Vuosina 2022–2023 tehty valtakunnallinen Terve Suomi -tutkimus raportoiti, että naisista 30 % ja miehistä 27 % oli lihavia (34). Aikuisväestössä ylipainon ja lihavuuden esiintymistä voidaan määrittellä ja luokitella painoindeksin (BMI) mukaan. Ylipainon on kansainvälisesti sovittu alkavaksi silloin, kun BMI on 25 kg/m^2 tai enemmän. BMI 30 kg/m^2 tai enemmän merkitsee lihavuutta. Puhutaan vaikeasta lihavuudesta, kun BMI on $35,0\text{--}39,9 \text{ kg/m}^2$, ja sairaalloisesta lihavuudesta, kun BMI on 40 kg/m^2 tai enemmän. (30,35) Terveystieteen ja hyvinvoinnin laitoksen tilastoraportin 55/2023 mukaan 2–16-vuotiaista pojista 27 % ja tytöistä 18 % oli ylipainoisia vuonna 2022. Lihavuutta esiintyi vähemmän nuoremmilla lapsilla: 2–6-vuotiailla pojilla 8 %:lla ja tytöillä 4 %:lla vuonna 2022. (36) Lapsilla ja nuorilla ylipainon ja lihavuuden arvioinnissa tulee ottaa huomioon muun muassa lapsen tai nuoren kehityksen vaihe, jolloin ylipainon tai lihavuuden arviointi ei olekaan yhtä suoraviivaista. Lapsille ja nuorille on olemassa aikuisten painoindeksiä vastaava ISO-BMI eli lasten painoindeksi (35). Lasten painoindeksi muunnetaan iän- ja sukupuolen mukaisella kertoimella aikuisten vastaavaksi (37). Lasten painoindeksi ottaa huomioon pituuden ja painon lisäksi näiden mittauspäivämäärän ja lapsen syntymäajan. ISO-BMI kuvastaa painoindeksiä, joka lapsella on tulevaisuudessa aikuisena, mikäli hänen painoindeksinsä pysyy myöhemmällä iällä samassa kohdassa jakaumaa (35).

Lapsuusiän ylipainolla ja lihavuudella on osoitettu olevan samanlaisia sairastumisriskiä lisääviä vaikutuksia kuin aikuisilla (38–40). Myös lapsilla lihavuuteen liittyy aineenvaihdunnallisia muutoksia, jotka ovat monien sairauksien, kuten tyypin 2 diabeteksen ja valtimosairauksien riskitekijöitä (35). Eräässä suomalaisessa seurantatutkimuksessa selvitettiin, mitkä lapsuudessa esiintyvät riskitekijät ennustavat metabolisen oireyhtymän kehittymistä aikuisena. Tutkimus osoitti, että ylipaino lapsuudessa oli vahvin yksittäinen ennustava tekijä metabolisen oireyhtymän kehittymiselle aikuisena. Tutkimuksessa huomattiin myös, että metabolisen oireyhtymän kehittäneillä aikuisilla oli jo nuoruudessa huomattavasti suurempi BMI, kuin niillä, joilla ei esiintynyt metabolista oireyhtymää.

(40) Onkin erityisen tärkeää huomata, että ylipaino ja lihavuus jo lapsuudessa ja nuoruudessa vaikuttavat terveyteen aikuisena. Aikaisen intervention merkitys on tärkeä.

Ylipaino ja lihavuus lapsuudessa ja nuoruudessa ennustavat ylipainoa ja lihavuutta myös aikuisena (10,11). Viiden seurantatutkimuksen dataa koonneessa tutkimusartikkelissa todettiin, että lihavilla lapsilla oli suurentunut riski olla lihavia myös 35-vuotiaana. Lihavilla 19-vuotiailla todennäköisyys oli 88,2 % olla lihava 35-vuotiaana ja ei lihavilla 19-vuotiailla tämä todennäköisyys oli 44,4 %.

Huomattavaa oli myös se, että lihavien lasten riski olla lihavia myös aikuisena kasvoi iän myötä. 2-vuotiailla lihavilla lapsilla todennäköisyys olla lihava 35-vuotiaana oli 74,9 %, kun todennäköisyys 19-vuotiaana oli jopa 88,2 %. (10) Tutkimustulokset korostavat ylipainon ja lihavuuden ehkäisyn merkitystä jo varhaisesta lapsuudesta lähtien. Samankaltaisia tuloksia on saatu myös suuressa australialaisessa seurantatutkimuksessa, jonka mukaan miehillä 6,4 % ja naisilla 12,6 % lihavuudesta aikuisiällä selittyisi lapsuudenaikaisella lihavuudella (41). Lihavuus tai ylipaino lapsuudessa eivät kuitenkaan ole ainoita riskitekijöitä aikuisiän lihavuuden taustalla. Näin myöskään lihavuus lapsuudessa tai nuoruudessa ei yksinään määritä aikuisiän sairastumisriskiä. Onkin osoitettu, että useamman tunnetun riskitekijän, kuten korkean verenpaineen, insuliiniresistenssin ja hyperlipidemian kasaantuminen lisäsi metabolisen oireyhtymän riskiä myös normaalipainoisilla lapsilla (40).

Alhaisen syntymäpainon ja yleisesti keskosuuden on osoitettu olevan yhteydessä lisääntyneeseen ylipainoon ja lihavuuteen myöhemmällä iällä (3,12–14). Nämä ja muu yhtenevä tutkimusnäyttö antavatkin syyn kiinnittää entistä enemmän huomiota ylipainon ja lihavuuden ennaltaehkäisyyn myös keskosilla. Tämä on erityisen tärkeää myös siksi, että alhainen syntymäpaino ja lihavuus myöhemmällä iällä ovat yhdessä yhä merkittävämpi useiden aikuisiän kroonisten sairauksien riskitekijä (42). Vaikka useissa tutkimuksissa alhainen syntymäpaino tai ennenaikainen syntymä on liitetty lihavuuteen myöhemmällä iällä, on myös tutkimuksia, joissa yhteyttä ei ole havaittu. Esimerkiksi eräässä intialaisessa tutkimuksessa pienipainoisina syntyneet lapset (syntymäpaino alle 2500 g) eivät eronneet normaalipainoisina syntyneistä lapsista tilastollisesti merkitsevästi BMI:n suhteen (15). Vastaavanlaisia tuloksia saatiin puolalaisessa kohorttitutkimuksessa, jonka mukaan ennenaikaisesti syntyneillä lapsilla ei esiintynyt tilastollisesti merkitsevästi enempää ylipainoa tai lihavuutta, kun heidän BMI:tä vertailtiin normaali-ikäisissä syntyneiden BMI:hin (16).

2.4 Keskokset ja painoindeksi lapsena

Keskosten kehitystä ja kasvua on tutkittu laajalti ympäri maailmaa. Tutkimukset ovat suuntautuneet tarkastelemaan erityisesti ensimmäisten syntymänjälkeisten vuosien kasvua. Pienipainoisina syntyneillä vauvoilla esiintyy todennäköisemmin enemmän syntymänjälkeistä nopeaa kasvua, kun

heitä verrataan normaalipainoisina syntyneisiin vauvoihin (17). Nopean syntymänjälkeisen kasvun avulla pienipainoinen pyrkii takaisin normaalille kasvukäyrälle. Tätä ilmiötä kutsutaan saavutuskasvuksi (engl. catch-up growth). Saavutuskasvua voidaan arvioida ja seurata muun muassa pituuden, painon ja pään ympärysmittan avulla. Vastasyntyneiden kehitystä seurataan kasvukäyrien avulla, joissa arvot on suhteutettu saman ikäisten ja samaa sukupuolta olevien terveiden vastasyntyneiden arvoihin. On huomattu, että saavutuskasvua esiintyy etenkin ensimmäisten 2–3 elinvuoden aikana (3,14,43). Ilmeisesti erityisesti ensimmäiset 3 kuukautta syntymän jälkeen ovat erityisen tärkeitä (43). Toisaalta eräissä tutkimuksissa on huomattu, että erittäin enneaikaisina syntyneillä keskosilla esiintyy kasvun hidastumista sekä pituuden että painon kehityksessä ensimmäisten kolmen kuukauden aikana heti syntymän jälkeen. Näissä tutkimuksissa keskosilla huomattiin saavutuskasvun merkkejä vasta ensimmäisten kolmen kuukauden jälkeen. Heidän huomattiin myös jäävän pienemmiksi kuin täysiaikaisena syntyneet ikätoverit myöhemmin alkaneesta saavutuskasvusta huolimatta. (44)

Saavutuskasvuun vaikuttavat muun muassa keskosen syntymäpaino ja enneaikaisuus (17). On havaittu, että saavutuskasvua esiintyy vähemmän hyvin enneaikaisesti syntyneillä keskosilla verrattuna vain hieman enneaikaisesti syntyneisiin keskosiin (17,45). Valtaosa keskosista saavuttaa normaaliarjassa tai -painoisina syntyneet sekä kasvun että kehityksen osalta, eikä kasvuennuste poikkea täysiaikaisena syntyneistä ikätovereista (1). Tätä tukee myös SGA-lapsista tehty tutkimus, jossa kahden vuoden ikäisinä 90,3 % oli saavuttanut painon osalta ja 87,3 % pituuden osalta kasvussaan ikätovereita vastaavan tason. (43)

Tärkeäksi kysymykseksi on noussut, miten saavutuskasvun ajallinen kesto vaikuttaa myöhempään terveyteen. Vaikka saavutuskasvua on kuvattu esiintyvän etenkin ensimmäisten elinvuosien aikana (3,14), on sen kuvattu jatkuvan mahdollisesti jopa 20. ikävuoteen saakka (46). Ensimmäisten elinvuosien aikainen erityisen nopea saavutuskasvu ja painonnousu ennustavat lihavuutta lapsuudessa ja aikuisuudessa (3,14,17). Erityisesti keskosten painonnousun ajallinen kesto on tärkeää, sillä pienipainoiset lapset ovat suuremmassa riskissä liialliseen painonnousuun. Tämä johtuu siitä, että osalla keskosista saavutuskasvu on liiallista. (17) Keskokset pyrkivät palautumaan huonoista kohdunsisäisistä olosuhteista, minkä on huomattu ilmenevän enemmän rasvamassan lisääntymisenä ja vähemmän lihasmassan kasvuna (47,48). Kun yhdistetään alhainen syntymäpaino ja lyhyessä ajassa tapahtuva liiallinen painonnousu, yhteisvaikutus lisää entisestään ylipainoa ja lihavuutta myöhemmällä iällä (17). Erityisesti nopea liiallinen painonnousu lisää ylipainon ja lihavuuden lisäksi riskiä sairastua esimerkiksi diabetekseen ja sydän- ja verisuonisairauksiin (17,43,49). Myös suurentunut sepelvaltimotautitapahtuman riski on liitetty nopeaan lapsuudenaikaiseen painonnousuun. Tautiriskin kannalta on siis väliä, millä aikavälillä liika paino on saavutettu. (49) Haasteena onkin, miten voidaan

tasapainottaa riittävä saavutuskasvu ja liiallisen painonnousun ehkäisy keskoslasten varhaisessa hoidossa.

Keskosten kasvua on tutkittu useiden kehitystä seuraavien mittareiden avulla ja kasvua on seurattu useissa eri ikäpisteissä. Pienipainoisina syntyneillä lapsilla kasvu on keskimäärin vähäisempää kuin normaalipainoisina syntyneillä, ja usein nämä lapset ovat pienempiä kaikilla kasvun mittareilla ja useissa eri ikäpisteissä (17,18). Eräässä kohorttitutkimuksessa huomattiin, että tutkittavien pieni syntymäpaino oli yhteydessä heikompaan pituuskasvuun 8 vuoden iässä. Tulokset olivat samankaltaisia, kun tarkasteltiin painoa. (50) Ruotsalaisen seurantatutkimuksen mukaan hyvin ennenaikaisesti syntyneet lapset olivat 10–12 vuoden iässä merkittävästi pienempiä sekä painoltaan että pituudeltaan kuin täysiaikaisena syntyneet (44). 14 vuoden iässä erittäin pienipainoisina syntyneet (syntymäpaino alle 1000 g) olivat keskimäärin 4,8 cm lyhyempiä ja 9,1 kg kevyempiä kuin normaalipainoisina syntyneet (syntymäpaino yli 2500 g) verrokkit (51). Näyttää siltä, että keskosilla kasvu on heikompaa koko lapsuudessa eikä rajoitu johonkin tiettyyn ikäpisteeseen. Ero erittäin pienipainoisten keskosten ja vain lievästi pienipainoisten keskosten välillä voi kuitenkin olla merkittävä. Keskosenakin syntyneellä lapsella suuremman syntymäpainon on huomattu olevan yhteydessä parempaan kasvuun (17,50). Erittäin pieni syntymäpaino (alle 1000 g) ennustaakin huonompaa kasvua kuin pieni syntymäpaino (alle 2500 g).

Saamme aivan uudenlaista tietoa keskosten kasvusta lapsuudessa, kun pituuden ja painon tarkastelun sijaan käytetään BMI:tä. Vaikka keskosten on keskimäärin huomattu olevan sekä pituuden että painon kehityksessä täysiaikaisia ikätovereitaan jäljessä, voivat tulokset olla erilaisia, kun tarkastellaan pelkästään BMI:tä. Erään tutkimuksen mukaan 22 % erittäin ennenaikaisesti syntyneestä keskosesta on ylipainoinen tai lihava 6–7 vuoden iässä (26). Tämän tutkimuksen tulokset ovat samankaltaisia kuin THL:n vuoden 2022 tilastoraportissa, jonka mukaan 28 % pojista ja 19 % tytöistä oli ylipainoisia tai lihavia (34). Näiden tutkimuksien vertailun valossa keskosuus ei johtaisi suurempaa ylipainon tai lihavuuden esiintymiseen lapsuudessa.

On kuitenkin tutkimuksia, joissa pienen syntymäpainon on huomattu olevan yhteydessä suureen BMI:n kasvuun 2 vuoden iästä 11 vuoden ikään asti (49). Samankaltaisia tuloksia on saatu lukuisista muistakin tutkimuksista. Eräässä tutkimusartikkelissa arvioitiin, että SGA-lapsilla on suurempi riski lihavuuteen 11 vuoden iässä kuin normaalipainoisena syntyneillä ikätovereilla. Tutkimusartikkeli ei kuitenkaan pystynyt osoittamaan ennenaikaisuuden ja lihavuusriskin lisääntymisen välistä yhteyttä. (13) Huomionarvoista on, että tutkimuksien tulokset voivat olla vaihtelevia riippuen siitä, millä luokitteluperiaatteella tutkittavia keskosia on otettu mukaan. Esimerkiksi erittäin ennenaikaisten ja vain hieman ennenaikaisten keskosten kasvussa on huomattu eroavaisuuksia (17,45). Sama ilmiö toistuu, kun keskosia on luokiteltu syntymäpainon mukaan (2). Tätä huomiota tukee myös Marika

Sipola-Leppäsen väitöskirjatutkimus, jossa huomattiin, että erittäin enneaikainen keskisuus ja vain hieman enneaikainen keskisuus vaikuttivat lasten kasvuun eri tavalla (3).

Tutkijoita on kiinnostanut keskisuus lapsuusiän lihavuuden riskitekijänä. Yhteyttä onkin tutkittu paljon eikä tutkimusnäyttö ole ollut yhtenevää. Eräässä 19 tutkimusta sisältäneessä meta-analyysissä todettiin, että enneaikaisesti syntyneillä lapsilla oli suurempi todennäköisyys lapsuudenaikaiseen lihavuuteen verrattuna normaaliajassa syntyneisiin verrokkeihin. (52) Toisaalta sama meta-analyysi ei pystynyt todistamaan tilastollista merkitsevyyttä lihavuuden esiintymisessä SGA-lapsien ja AGA-lapsien välillä. Täytyykin ottaa jälleen huomioon se, millä perusteella keskoset on luokiteltu tiettyä analyysiä varten. Keskokosten luokittelusta huolimatta näyttää siltä, että kirjallisuus keskokosten lapsuudenaikaisen lihavuusrisikin ympärillä ei ole yksiselitteistä. Ei voida varmuudella todeta, että keskisuus olisi yhteydessä suurempaan lihavuuden esiintymiseen lapsuudessa. Näyttääkin siltä, että tutkimukset pitävät tärkeämpänä lihavuuden riskitekijänä syntymän jälkeistä liiallista ja nopeaa painon kehitystä kuin keskosuutta itsessään. 19 tutkimusta sisältänyt meta-analyysi korostikin nopean ja liiallisen syntymänjälkeisen painonnousun ja lapsuusiän lihavuusriksin välistä merkitsevää yhteyttä (52).

2.5 Keskoset ja painoindeksi aikuisena

Keskokosten kasvua on seurattu etenkin ensimmäisten elinvuosien aikana. Myös keskosina syntyneiden vauvojen kasvu myöhemmin lapsuudessa on kiinnostanut tutkijoita. Nykyisin on kuitenkin olemassa myös tutkimuksia siitä, millaisiksi enneaikaisena tai pienipainoisena syntyneet aikuiset ovat kasvaneet. Saavutuskasvun merkitystä on pidetty tärkeänä myös keskosina syntyneiden aikuisten kasvua ja kehitystä seuranneissa tutkimuksissa. Keskosina syntyneiden aikuisten on havaittu olevan saavutuskasvusta huolimatta lyhyempiä ja kevyempiä, kuin normaaliajassa tai -painosina syntyneet ikätoverit (3,17–20). Pohjoisamerikkalaisessa väestöpohjaisessa pitkittäistutkimuksessa huomattiin, että erittäin pienipainoisina syntyneet nuoret aikuiset olivat selvästi normaalipainoisina syntyneitä ikätovereitaan kevyempiä. Erittäin pienipainoisina syntyneet miehet olivat 6,5 kg kevyempiä ja naiset 7,1 kg kevyempiä. Pituuden osalta erittäin pienipainoisina syntyneet miehet olivat 7,2 cm lyhyempiä ja naiset 6,2 cm lyhyempiä, kun heitä verrattiin normaalipainoisina syntyneisiin ikätovereihin. (18) Keskosuuden vaikutus kasvuun ei kuitenkaan ole aivan yksiselitteinen. On myös tutkimuksia, joissa ei ole pystytty osoittamaan merkitsevää eroa pituuden tai painon osalta keskokosten ja normaaliajassa tai -painoisina syntyneiden aikuisten välillä (53). Esimerkiksi Marika Sipola-Leppäsen väitöskirjatutkimuksessa todettiin, että enneaikaisena syntyneet aikuiset olivat yhtä pitkiä kuin täysiaikaisena syntyneet verrokkit (3).

Aiemmat tutkimukset viittaavat siihen, että erittäin ennenaikaisella syntymällä on erilainen vaikutus verrattuna vain hieman ennenaikaiseen syntymään (3,17,45). Tutkimuksissa, joissa ei ole löydetty merkitsevää eroa keskosten ja normaaliajassa syntyneiden välillä voi johtua siitä, että tutkitut keskokset ovatkin syntyneet vain hieman ennenaikaisesti. Tämä viittaa siihen, että mitä ennenaikaisempana keskonen on syntynyt, sitä suurempi vaikutus keskosuudella on myöhempään kasvuun. Tutkimuksissa on havaittu, että esimerkiksi hieman ennenaikaisena syntyneillä aikuisilla on enemmän lihavuutta, kun taas erittäin ennenaikaisena syntyneillä aikuisilla onkin alhaisempi BMI verrattuna normaaliajassa syntyneisiin. Erittäin ennenaikaisena syntyneet aikuiset ovat myös lyhyempiä kuin täysiaikaisena syntyneet ikätoverit. (3) Marika Sipola-Leppäsen väitöskirjatutkimuksissa huomattiin, että erittäin ennenaikainen keskosuus ja vain hieman ennenaikainen keskosuus ovat vaikuttaneet eri tavalla keskosten kokoon aikuisena. (3)

Pienipainoisena syntyneet keskokset, joiden painonnousu on ollut liiallista ensimmäisten elinvuosien aikana, ovat todennäköisemmin lihavia aikuisuudessa (17,54). Samankaltaisia tuloksia on saatu riippumatta lapsen syntymäpainosta tai ennenaikaisuudesta, kun on tutkittu ensimmäisten elinkuukausien liiallisen painonkehityksen yhteyttä aikuisiän lihavuuteen (55). Näyttää siltä, että liiallinen saavutuskasvu painon osalta vaikuttaa aikuisuudessa kaikilla lapsilla, ei vain keskosena syntyneillä. Kun on tutkittu ainoastaan keskosuuden vaikutusta aikuisiän lihavuuteen, tulokset eivät ole olleet yhteneviä. Osassa tutkimuksia on havaittu, että keskosina syntyneillä aikuisilla esiintyy enemmän lihavuutta ja ylipainoa kuin normaaliajassa tai -painoisina syntyneillä (3,17). On kuitenkin myös tutkimuksia, joissa keskosina syntyneillä aikuisilla ei ole havaittu enempää ylipainoa tai lihavuutta kuin normaaliajassa tai -painoisina syntyneillä ikätovereilla (56). Vaikkei keskosuuden ole havaittu aina vaikuttavat BMI:hin, osassa tutkimuksista on huomattu, että keskosina syntyneillä on suurempi rasvaprosentti ja keskimäärin enemmän viskeraalista rasvaa. (3,53) Ennenaikaisena syntyneillä nuorilla aikuisilla on havaittu olevan suurempi rasvaprosentti kuin täysiaikaisena syntyneillä ikätovereilla (12).

Sukupuolten välillä on havaittu eroavaisuuksia aikuisiän painon ja BMI:n osalta. Eräässä tutkimuksessa ennenaikaisesti syntyneiden naisten ja täysiaikaisena syntyneiden naisten välillä ei ollut merkittävää eroa painon tai BMI:n osalta. Tätä vastoin tutkimuksessa ennenaikaisena syntyneet miehet olivat painavampia ja heidän BMI ($34,2 \text{ kg/m}^2$) oli merkittävästi täysiaikaisena syntyneiden BMI:tä ($28,4 \text{ kg/m}^2$) suurempi. Tutkimuksessa kuitenkin huomattiin, että sekä ennenaikaisesti syntyneillä naisilla että miehillä oli enemmän vatsan alueelle kertynyttä rasvaa kuin täysiaikaisena syntyneillä ikätovereilla. (53)

Eräässä erittäin pienipainoisia keskosia seuranneessa tutkimuksessa huomattiin, että keskosten painon ja pituuden kasvu ei ollut yhtäaikaista. Todettiin, että erittäin pienipainoiset keskokset olivat verrattain

painavia pituuteensa nähden 20 vuoden iässä. Pian jo syntymän jälkeen painon käyrä lähti jyrkempään nousuun pituuteen verrattuna. (57) Näyttääkin siltä, että erityisesti keskosilla saavutuskasvu on merkittävämpää painon kehityksen kuin pituuskasvun osalta. (3,57)

Keskosten tutkimus on laajentunut tarkastelemaan keskosuuden vaikutuksia lapsuusiästä aikuisuuteen. On tutkittu paljon sitä, esiintyykö pienipainoisena tai ennenaikaisena syntyneillä keskosilla enemmän lihavuutta aikuisiällä verrattuna normaalipainoisina tai täysiaikaisina syntyneisiin ikätovereihin. Maailmalla on lukuisia tutkimuksia aiheesta, ja lapsuusiällä esiintyvän lihavuuden tavoin tutkimusnäyttö ei ole aikuisiän lihavuudenkaan osalta yhtenevää. Kysymykseen ei näytä olevan olemassa yksiselitteistä vastausta. Useat tutkimukset ovat pystyneet osoittamaan, että keskosilla esiintyy enemmän lihavuutta ja ylipainoa aikuisiällä verrattuna normaaliajassa tai -painoisina syntyneisiin ikätovereihin. Esimerkiksi eräässä 11 tutkimusta kattaneessa meta-analyysissä todettiin, että ennenaikainen syntymä oli yhteydessä tyypin 1 diabetekseen ja ylipainoon 18 vuoden iässä, vaikkakin yhteys ylipainoon ei ollut yhtä merkitsevää (58). Tätä vastoin eräässä 16 eurooppalaista tutkimusta sisältäneessä meta-analyysissä ennenaikaisesti syntyneillä keskosilla oli keskimäärin samanlainen BMI nuorina aikuisina kuin täysiaikaisena syntyneillä ikätovereilla. (56) Myös aikuisiän ylipainon ja lihavuuden riskiä tarkasteltaessa on olennaista ottaa huomioon saavutuskasvun vaikutus. Useat tutkimukset ovatkin nostaneet saavutuskasvun merkityksen tärkeäksi riskitekijäksi. Esimerkiksi eräässä katsausartikkelissa todettiin, että erityisesti ne pienipainoiset lapset, jotka syntymän jälkeen saavat runsaasti painoa, ovat suuremmassa riskissä sairastua lihavuuteen aikuisiällä. (17)

2.6 Mekanismit

Alhaisen syntymäpainon ja ennenaikaisen syntymän on todettu lisäävän riskiä erilaisiin pituuden ja painon kehityksen häiriöihin. Keskosuuden on osoitettu suurentavan sairastumisriskiä useampiin aikuisiän kroonisiin sairauksiin, kuten erilaisiin kardiometabolisiin sairauksiin. Keskosten suuremman sairastumisriskin taustalla on useita erilaisia mekanismeja. Barkerin hypoteesi esittää useampia mahdollisia mekanismeja pienipainoisena ja ennenaikaisena syntyneillä esiintyvän suurentuneen sairastumisriskin taustalle. Barker ja hänen kollegansa esittivät, että epäsuotuisat kohdunsisäiset olosuhteet ja sikiökehityksen aikainen aliravitsemus ohjelmoivat sikiön aineenvaihduntaa ja kehitystä (24). Keskosuus, pieni syntymäpaino ja ennenaikaisuus ennustavat myöhempää terveydentilaa, koska aineenvaihdunta ohjelmoituu pitkälti jo ennen syntymää (1). Sikiön kohdunsisäisen kasvun hidastumisen (engl. fetal intrauterine growth restriction) taustalla voi olla muun muassa äidin aliravitsemus, istukan vajaatoiminta, sikiön huono happeutuminen sekä altistumista teratogeneille ja infektioille (59). Erinäisistä syistä huonot kohdunsisäiset olosuhteet ja sikiökehityksen aikainen

aliravitsemus voivat ohjelmoida kehittyvän sikiön elimiä, rakennetta ja aineenvaihduntaa tavalla, joka lisää riskiä aikuisiän kroonisiin sairauksiin (24).

Keskosuuden ja myöhemmän iän sairastumisriskin välisen yhteyden taustalla olevat erilaiset solu- ja DNA-tason mekanismit ovat edelleen osin epäselviä (8). On kuitenkin olemassa useita tutkimuksia siitä, miten sikiön kohdunsisäiset olosuhteet voivat muokata ja uudelleenohjelmoida kehittyvän yksilön geenejä ja geenien ilmentymistä (59). Barkerin hypoteesi esittää, että sikiö mukautuu kohdunsisäisiin olosuhteisiin erilaisten epigeneettisten mekanismien, kuten DNA-metylaation ja histonimuutosten avulla (8,24). Nämä epigeneettiset mekanismit vaikuttavat geenien ilmenemiseen (59). Barkerin ja hänen kollegoidensa kehittämän teorian mukaan aliravittu sikiö kehittää tietynlaisen fenotyypin, joka heijastaa kohdunsisäisiä olosuhteita (59). Tämän ns. ”Thrifty-phenotype” -hypoteesin mukaan huonon sikiöaikaisen ravitsemuksen vuoksi jotkin geenit uudelleenohjelmoituvat siten, että ne suosivat ylimääräistä energiansaantia. Tämän on ehdotettu olevan keskosuuden ja myöhemmän iän suurentuneen lihavuuden esiintymisen taustalla. (23) Geenien muovautuminen vallitseviin sikiökehityksen aikaisiin olosuhteisiin kehittää epäsuhtaan sikiöaikaisen elämän ja vastasyntyneen elämän välille (23), mikä altistaa aikuisiän kroonisille sairauksille (8,48).

Kohdunsisäisten olosuhteiden ei ole huomattu vaikuttavan ainoastaan geeneihin ja niiden ilmenemiseen, vaan myös kehittyvän yksilön aineenvaihduntaan sekä kehittyvien elinten toimintaan ja rakenteeseen. Kun on tutkittu pienen syntymäpainon ja lisääntyneen sairastumisriskin välisen yhteyden taustalla vaikuttavia mekanismeja, keskosten aineenvaihdunnassa on huomattu useita muutoksia. Tutkimukset ovat raportoineet esimerkiksi normaalia alhaisempia leptiinin pitoisuuksia, vähentynyttä nefronien lukumäärää munuaisissa ja insuliinin aineenvaihdunnan muutoksia (8). Nefronien määrän alentumisella on munuaisten toiminnan huonontamisen lisäksi myös verenpainetta nostava vaikutus (23,59). Sikiöaikainen mukautuminen ja uudelleenohjelmoituminen vaikuttavat kylläisyshormonin eli leptiinin pitoisuuksiin. Ennenaikaisesti syntyneillä ja pienipainoisilla keskosilla plasman leptiinitasot ovat normaalia alhaisemmat. Sikiöaikaisella aliravitsemuksella on kuvattu olevan myös hypotalaamista leptiinin resistenssiä lisääviä vaikutuksia. Sikiön kohdunsisäisen kasvun hidastumisen vuoksi keskosilla insuliinin vaste glukoosille on heikentynyt. Häiriintyneen insuliinin metabolian taustalla todennäköisesti vaikuttaa myös haiman kehityksen häiriöistä johtuva beetasolujen heikentynyt toiminta ja vähentynyt määrä. Diabetekseen onkin liitetty muutokset insuliinin aineenvaihdunnassa ja alentunut beetasolujen toiminta. (59)

Huonot kohdunsisäiset olosuhteet voivat vaikuttaa kriittisissä sikiönkehityksen vaiheissa, ja aiheuttaa siten viivästynyttä tai virheellistä elinten kypsymistä (8). Huonojen kohdunsisäisten olosuhteiden vuoksi sikiöt kuitenkin mukautuvat ohjaamalla suurimman osan saatavilla olevasta energiasta ja ravintoaineista elintärkeisiin elimiin vähemmän tärkeiden elinten kustannuksella (24). Rajallinen

energian ja ravintoaineiden saanti johtaa eri elinten välisen energian saannin epäsuhtaan. Energia johdetaan pääasiassa elintärkeisiin elimiin, kuten aivoihin, jolloin esimerkiksi maksan, haima ja lihakset joutuvat mukautumaan vähäisempiin energiamääriin. (27) Jotta elintärkeiden elinten kehitys pystytään takaamaan, perifeeriset verisuonet supistuvat vähentäen niiden verenvirtausta. Näin verenkierto keskittyy elintärkeiden elinten ympärille. (24) Tällainen verenkierron epätasainen jakautuminen on todennäköisesti yksi sairastumisriskiä lisäävä syy keskosilla, joilla sikiöaikainen kohdunsisäinen kasvu on ollut huonoa. Esimerkiksi maksan ja lihasten vajaa kehittyminen lisäävät riskiä metaboliselle syndroomalle myöhemmällä iällä (27).

Saavutuskasvu on tärkeä keskosten myöhempään terveydentilaan vaikuttava tekijä (17,52,54). Yksi ehdotettu mekanismi liiallisen saavutuskasvun taustalla on, että alhaisen syntymäpainon taustalla oleva hidastunut kohdunsisäinen kasvu ja kehitys saattaa johtaa kompensatorisesti kiihtyneeseen ja liialliseen saavutuskasvuun heti syntymän jälkeen (23). Barkerin hypoteesin mukaan aliravittu sikiö kehittää sellaisen fenotyypin, jolle on tyypillistä lisääntynyt ruokahalu, suurempi rasvakudoksen määrä ja vähentynyt energian kulutus (59). Tämän ns. ”Thrifty-phenotype” -hypoteesin mukaan huonon sikiöaikaisen ravitsemuksen vuoksi jotkin geenit uudelleenohjelmoituvat siten, että ne suosivat ylimääräistä energiansaantia (23). Keskosena syntyneitä lapsia suuremmalla todennäköisyydellä helpommin syötetään liikaa heti syntymän jälkeen, minkä on huomattu lisäävän ylipainoa ja diabetogeenisiä häiriöitä (8). Pienipainoisina tai enneaikaisina syntyneillä liiallinen ja nopea saavutuskasvu onkin yhdistetty lapsuus- ja aikuisiän lihavuuteen (3,14,17). Lihavuuden taustalla olevia muita mekanismeja ovat muun muassa muutokset ruokahalun säätelyssä ja lisääntynyt rasvasolujen tuotanto. Edellä esitetty kylläisyshormonin, leptiinin, muutokset on yksi lihavuuden taustalla vaikuttavista tekijöistä. Sikiön kohdunsisäisen kasvun hidastuminen ja keskosuus vaikuttavat suurentuneeseen lihavuuden riskiin myös muilla mekanismeilla. On esitetty, että sikiöaikainen aliravitseminen ja keskosuus ovat yhteydessä runsaampaan rasvasolujen erilaistumiseen ja liikakasvuun sekä rasvasoluihin vaikuttavien geenien aktiivisuuden lisääntymiseen. (59) Useamman lihavuuden riskitekijän kasaantuminen lisää lihavuuden riskiä entisestään.

Keskosuus ja huono kohdunsisäinen kasvu vaikuttavat useammalla eri mekanismeilla myös kehittyvän yksilön verenpaineeseen. Vajaa munuaisten kehitys nostaa verenpainetta (24). Nefronien lukumäärän lasku ja toiminnan vajaus lisäävät riskiä sairastua verenpainetautiin, ja vaikuttavat myös munuaisten toimintaan. Yhtenä mekanismina on esitetty myös verisuonten endoteeliin liittyviä sikiöaikaaisia muutoksia. Huonot kohdunsisäiset olosuhteet voivat vaikuttaa verisuonten kimmoisuuteen ja myötäävyyteen vaikuttamalla endoteelin kollageeniin ja elastiiniin. (59). On pohdittu myös mahdollisuutta, että istukan heikon verenvirtauksen kompensoimiseksi kehittynyt kohonnut verenpaine saattaa jatkaa vielä syntymän jälkeenkin. Eli kohdussa sikiö tottuu ylläpitämään korkeampaa verenpainetta riittävän verenkierron turvaamiseksi, joka heijastuisi myös

syntymänjälkeisen verenkierron toimintaan, vaikka alkuperäinen sikiöaikainen ongelma onkin poistunut. (23) Tällainen tilanne saattaa olla mahdollinen etenkin istukan rakennehäiriön vuoksi keskosina syntyneiden kohdalla.

2.7 Keskosuus ja sydän- ja verisuonitautiriski

Erityisesti muutaman viimeisen vuosikymmenen aikana on tehty paljon tutkimuksia liittyen keskosuuteen, vähäiseen tai liialliseen saavutuskasvuun sekä näiden vaikutuksista aikuisiän terveydentilaan. Barkerin hypoteesin mukaan pieni syntymäpaino lisää riskiä sairastua moniin eri kroonisiin sairauksiin myöhemmällä iällä (28). Keskosilla on esimerkiksi suurempi riski sairastua eri sydän- ja verisuonisairauksiin, kun heitä verrataan täysiaikaisena tai normaalipainoisena syntyneisiin ikätovereihin (3,5,8,49,60–63). Keskosena syntyneillä nuorilla ja aikuisilla on useita verisuonisairauksien riskitekijöitä. Ennenaikaisena syntyneillä on myöhemmin raportoitu muun muassa korkeaa verenpainetta, heikentynyttä glukoosin sietoa ja muuttunutta kehon koostumusta (3). Ennenaikaisina, pienipainoisina tai pienikokoisina raskausviikkoihin nähden syntyneillä aikuisilla esiintyy muutoksia, jotka lisäävät heidän riskiään sairastua erilaisiin aikuisiän kroonisiin sairauksiin. (48)

Keskosten saavutuskasvun on todettu vaikuttavat myöhemmän iän ylipainon ja lihavuuden esiintymisen lisäksi myös riskiin sairastua eri sydän- ja verisuonitauteihin. Liiallinen painonnousu ensimmäisten elinvuosien aikana ennenaikaisesti syntyneillä keskosilla on yhteydessä suurempaan sydän- ja verisuonisairauksien ilmaantumiseen aikuisuudessa (43). Eräässä korealaisessa katsausartikkelissa raportoitiin, että ne SGA-lapset, joilla esiintyi saavutuskasvua, olivat suuressa kardiometabolisessa sairastumisriskissä. Ilmeisesti niillä SGA-lapsilla sairastumisriski oli pienempi, joilla ei vastaavaa saavutuskasvua esiintynyt. (47) Nykyään onkin korostettu sitä, että alhainen syntymäpaino ja liiallinen saavutuskasvu erityisesti painonnousun osalta ennustavat yhdessä entistä suurempaa tautiriskiä kuin vain toinen riskitekijä yksinään (17).

Toisaalta saavutuskasvun sairastumisriskiä lisäävä vaikutus ei myöskään ole täysin yksiselitteinen. Eräässä englantilaisessa tutkimuksessa analysoitiin yli 5500 miehen syntymäpainoa ja iskeemisistä sydänsairauksista aiheutuneita kuolemia. Tutkimuksessa havaittiin, että miehet, jotka olivat pienipainoisimpia syntymähetkellä ja yhden vuoden ikäisinä kuolivat todennäköisemmin iskeemiseen sydänsairauteen. Tutkimus raportoikin, että mikäli pienipainoisena syntyneen miehen painonnousu oli ollut merkittävää ensimmäiseen ikävuoteen mennessä, kuolleisuus iskeemisiin sydänsairauksiin väheni. Tämän tutkimuksen tulokset ennustaisivat miesten kohdalla sitä, että syntymänjälkeinen saavutuskasvu olisikin sydän- ja verisuonisairauksilta suojaava tekijä. (5) Suurentuneeseen

sepelvaltimotautitapahtuman riskiin on kuitenkin yhdistetty nopea lapsuudenaikainen painonnousu. Sairastumisriskin kannalta on väliä, missä ajassa painonnousu on tapahtunut. (49)

135 tutkimusta sisältäneessä meta-analyysissä huomattiin, että syntymäpainon nousu yhdellä kilogrammalla laski sydän- ja verisuonitautiriskiä 16 %. Yhden kilogramman lisäys syntymäpainoon alensi verenpainetaudin riskiä 23 % ja diabeteksen riskiä 22 %. Meta-analyysi raportoi myös, että pieni syntymäpaino (alle 2500 g) lisäsi sydän- ja verisuonisairauden kehittymisen riskiä 30 % verrattuna niihin, joiden syntymäpaino oli yli 2500 grammaa. (8) 64 tutkimusta kattaneessa systemaattisessa katsauksessa havaittiin selvä yhteys keskosuuden ja aikuisiän kroonisten sairauksien välillä. Katsauksessa analysoitiin tätä yhteyttä erikseen pienipainoisten, SGA-lasten ja enneaikaisesti syntyneiden osalta. Enneaikaisena syntyneiden keskosten kohdalla havaittiin eniten kardiometabolisia sairauksia verrattuna pienipainoisina syntyneillä tai SGA-lapsilla havaittuihin sairauksiin. (48) Helsingissä vuosina 1934–1944 syntyneitä aikuisia analysoineessa kohorttitutkimuksessa havaittiin, että suurempi riski sepelvaltimotautitapahtumalle oli yhteydessä pieneen syntymäpainoon, alhaiseen BMI:hin 2 vuoden iässä ja korkeaan BMI:hin 11 vuoden iässä sekä naisilla että miehillä. Ne tutkittavat, jotka olivat sairastaneet sepelvaltimotautitapahtuman, olivat todennäköisemmin syntyneet pienipainoisina. He olivat myös laihoja 2 vuoden iässä, jonka jälkeen paino oli noussut nopeasti. Tutkimus havaitsi myös, että nopea BMI:n nousu kahden ikävuoden jälkeen ennusti myöhempiä sepelvaltimotautitapahtumia voimakkaammin kuin minkään tietyn iän aikana mitattu BMI. (49)

Keskosina syntyneiden aikuisten sydän- ja verisuonitauteja analysoineissa tutkimuksissa on huomattu eroavaisuuksia sukupuolten välillä. Esimerkiksi Marika Sipola-Leppäsen väitöskirjatutkimuksessa hyvin enneaikaisesti syntyneillä ja vain hieman enneaikaisesti syntyneillä pojilla ei löytynyt tilastollisesti merkitsevää eroa verenpaineen osalta täysiaikaisena syntyneisiin ikätovereihin verrattuna. Tyttöjen osalta kuitenkin todettiin, että hyvin enneaikaisena syntyneillä esiintyi korkeampia systolisen ja diastolisen verenpaineen arvoja. (3) Eräässä 27 tutkimusta sisältäneessä meta-analyysissä enneaikaisesti syntyneillä aikuisilla raportoitiin keskimäärin 4,2 mmHg suurempia verenpaineen arvoja verrattuna täysiaikaisena syntyneisiin ikätovereihin. Ero enneaikaisena syntyneiden ja täysiaikaisena syntyneiden välillä oli huomattavampi naisilla kuin miehillä. (6) Suuressa Skotlantilaisessa seurantatutkimuksessa huomattiin, että alhaisempi syntymäpaino oli yhteydessä suurentuneeseen riskiin sairastua sepelvaltimotautiin ja aivohalvaukseen aikuisällä. Alhaisemman syntymäpainon sairastumisriskiä lisäävä vaikutus havaittiin sekä naisilla että miehillä, mutta yhteys oli vahvempi naisilla. (64) Ruotsalaisessa kohorttitutkimuksessa havaittiin, että pienempi syntymäpaino oli yhteydessä suurempaan kuolleisuuteen. Yhteys havaittiin sekä miehillä että naisilla, mutta yhteys oli tilastollisesti merkitsevä vain miehillä. (62)

David Barker ja hänen kollegansa esittivät, että alhainen syntymäpaino saattaisi ennustaa korkeampia verenpaineen arvoja aikuisuudessa (23). Korkea verenpaine on tärkeä sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijä, minkä vuoksi hypoteesia on tutkittu paljon. Esimerkiksi Sri Lankassa tehdyssä retrospektiivisessä tutkimuksessa todettiin, että pieni syntymäpaino vaikutti systolista verenpainetta nostavasti (65). Yhteyttä diastoliseen verenpaineeseen ei havaittu. Myös 64 tutkimusta sisältänyt meta-analyysi osoitti yhteyden SGA-lasten ja systeemisen korkean verenpaineen välillä (48). Erityisesti erittäin pienipainoisten ja erittäin ennenaikaisten keskosten kohdalla on todettu suurempia verenpaineen lukemia verrattuna normaalipainoisena tai täysiaikaisena syntyneisiin ikätovereihin. Yhteys ei ole kuitenkaan ollut yhtä selkeä, kun tutkimuksissa on otettu huomioon kaikki keskokset, ei vain toista ääripäätä edustavat yksilöt. (3) Marika Sipola-Leppäsen väitöskirjatutkimuksessa hyvin ennenaikaisena syntyneillä työillä oli korkeampi systolinen ja diastolinen verenpaine kuin kontrolleilla. Tilastollisesti merkitsevää yhteyttä ei kuitenkaan löytynyt, kun tarkasteltiin vain hieman ennenaikaisesti syntyneiden tyttöjen verenpainetta. (3) Väitöskirjan tulokset ovat yhteneviä muun kirjallisuuden kanssa.

Jo Barkerin ja kollegoiden 1980-luvun lopulla tehdyssä epidemiologisessa seurantatutkimuksessa todettiin, että alhainen syntymäpaino ennusti korkeampaa systolista verenpainetta myöhemmällä iällä. Syntymäpainon yhteys diastoliseen verenpaineeseen oli olematon tai heikompi systoliseen verenpaineeseen verrattuna. Barker tutkimuksessaan raportoi alhaisen syntymäpainon vaikuttavat verenpainetta nostavasti jo 10 vuoden iässä, mutta yhteys oli voimakkaampi 36 vuoden iässä. (66) Tuloksia tulkittaessa tulisi kuitenkin muistaa, että korkeampi ikä ennustaa suurempia verenpaineen arvoja huolimatta yksilön syntymäpainosta (65). Onkin tärkeää, ettei alhaista syntymäpainoa tai keskosuutta pidetä ainoana riskitekijänä verenpainetaudin kehittymiselle.

Keskosuuden ei ole todettu olevan yhteydessä ainoastaan sydän- ja verisuonisairauksiin, vaan myös muihin aikuisiän kroonisiin sairauksiin. 28 tutkimusta sisältäneessä meta-analyysissä osoitettiin, että raskausviikkoihin nähden pienikokoisina syntyneillä lapsilla ja nuorilla (SGA) oli 2,33-kertainen riski sairastua tyypin 2 diabetekseen, kun heitä verrattiin normaalikokoisina raskausviikkoihin nähden syntyneisiin lapsiin ja nuoriin (67).

2.8 Aiemman tutkimustiedon aukot

Keskosten tutkimus on viime vuosina lisääntynyt. Tästä huolimatta keskosista tehtyjä tutkimuksia on vielä vähän. Vertaileva kirjallisuus ennenaikaisena syntyneiden lasten ja normaaliajassa syntyneiden lasten välillä on vielä vajavaista. Barkerin hypoteesi on innoittanut keskosten tutkimukseen, mutta tutkimusnäyttö hypoteesin ympärillä on ristiriitaista. Maailmaan syntyi vuonna 2020 arviolta 14.3

miljoonaa keskosta, mikä tarkoittaa melkein kymmentä prosenttia kaikista vastasyntyneistä (21). Koska keskosta syntyy vuosittain valtavia määriä, on tutkimustiedon lisääntyminen ja tarkentuminen tärkeää. Yhdeksi epäkohdaksi on noussut esiin erityisesti se, että keskosten kasvusta ja kehityksestä on paljon tutkimuksia rajoittuen pelkästään lapsuusiän kasvuun. Keskosiin liittyvän tutkimustiedon määrä laskee kuitenkin radikaalisti aikuisuutta kohti mentäessä.

Keskosten tutkimus ei ole osoittautunut aivan yksiselitteiseksi. Kirjallisuudesta on noussut esiin vastasyntyneiden määrittelyn tärkeys. Huomionarvoista on, että tutkimuksien tulokset voivat olla vaihtelevia riippuen siitä, millä luokitteluperiaatteella keskosta on otettu tutkimuksiin mukaan. Esimerkiksi erittäin ennenaikaisten ja vain hieman ennenaikaisten keskosten kasvussa on huomattu eroavaisuuksia (17,45). Sama ilmiö toistuu, kun keskosta on luokiteltu syntymäpainon mukaan (2). Toisaalta pienipainoisena syntyneellä keskosellakin edes hieman suuremman syntymäpainon on huomattu olevan yhteydessä parempaan kasvuun (17,50). Erittäin pieni syntymäpaino (< 1000 g) ennustaakin huonompaa kasvua kuin pieni syntymäpaino (< 2500 g). Näitä havaintoja tukee myös Marika Sipola-Leppäsen väitöskirjatutkimus, jossa hyvin ennenaikaisena syntyneillä tytöillä oli korkeampi systolinen ja diastolinen verenpaine kuin kontrolleilla. Tilastollisesti merkitsevää yhteyttä ei kuitenkaan löytynyt, kun tarkasteltiin vain hieman ennenaikaisesti syntyneiden tyttöjen verenpainetta. (3) Sipola-Leppäsen väitöskirjatutkimus käsitteli myös keskosten kasvua. Tutkimuksissa huomattiinkin, että erittäin ennenaikainen keskossuus ja vain hieman ennenaikainen keskossuus olivat vaikuttaneet eri tavalla keskosten kokoon aikuisena. (3) Sipola-Leppäsen väitöskirjan kanssa samankaltaisia tuloksia saaneita tutkimuksia on jo jonkin verran.

Tutkimuksissa, joissa ei ole löydetty merkitsevää eroa keskosten ja normaaliajassa syntyneiden painoindeksin välillä voikin johtua siitä, että tutkitut keskoset ovatkin syntyneet vain hieman ennenaikaisesti, eivätkä erittäin ennenaikaisesti. Tämä viittaa siihen, että mitä ennenaikaisempana tai pienempipainoisena keskonen on syntynyt, sitä suurempi vaikutus keskossuudella on myöhempään kasvuun ja terveyteen. Tämän vuoksi olisikin tärkeää keskittyä erityisesti erittäin ennenaikaisena tai erittäin pienipainoisena syntyneisiin keskosiin, koska heillä keskossuuden riskit näyttävät olevan suurempia verrattuna lievempään ennenaikaisuuteen tai vain hieman alhaiseen syntymäpainoon.

3 Aineisto ja menetelmät

Opinnäytetyön tutkimusaineisto on peräisin PIPARI-tutkimuksesta (pienipainoisten riskilasten käyttäytyminen ja toimintakyky), joka on Turun yliopistollisessa keskussairaалassa vuonna 2001 käynnistynyt pienipainoisten riskilasten moniammatillinen kehitysseurantatutkimus. PIPARI-tutkimuksen keskeisinä tavoitteina on kartoittaa pikkukeskosen kehityksen riskitekijöitä, suojaavia tekijöitä sekä löytää poikkeavan kehityksen varhaisia ennustetekijöitä, jotta kuntoutukselliset interventiot voidaan kohdentaa täsmällisesti.

PIPARI-tutkimukseen on rekrytoitu 221 vuosina 2001–2006 Tyksissä alle 1501 g painoisena tai ennen raskausviikkoa 32 syntynyttä pikkukeskosta sekä 246 täysiaikaisena syntynyttä verrokkilasta. PIPARI-tutkimuksen alkuperäinen tavoite oli seurata keskoskohorttia syntymästä koulun aloitusvaiheeseen asti. Sitten tutkimusta on jatkettu 17-vuoden ikään asti. Tutkimuksen tuloksia on siten mahdollista vertailla useissa eri ikäpisteissä. Tämän opinnäytetyön aineisto on 17-vuotiaista.

17-vuotiaiden aineisto kerättiin kyselylomaketutkimuksena. Kyselylomakkeet lähetettiin sekä pikkukeskosena syntyneille nuorille että täysiaikaisena syntyneille verrokinuorille. Opinnäytetyössä hyödynnettiin taustatietolomaketta, josta poimittiin jokaiselta kyselyyn vastanneelta pituus, paino ja sukupuoli. Opinnäytetyön aineistosta karsiutuivat pois ne tutkittavat, joilta puuttuivat kaikki tai osa tarvittavista tiedoista. Opinnäytetyön aineistoon jäi siten 113 pikkukeskosena syntynyttä nuorta ja 84 täysiaikaisena syntynyttä verrokinuorta eli yhteensä 197 tutkittavaa.

Lapsille ja nuorille on olemassa aikuisten painoindeksiä (BMI) vastaava lasten painoindeksi (ISO-BMI), joka ottaa huomioon pituuden ja painon lisäksi näiden mittauspäivämäärän ja lapsen syntymäajan. Ennen lopullisen tutkimusdatan analysoinnin aloitusta vertailtiin 20 tutkittavan osalta BMI:n ja ISO-BMI:n arvoja. Huomattiin, etteivät arvot poikkea merkitsevästi toisistaan, joten päädyttiin käyttämään BMI:tä lopullisissa analyyseissä. Toisena tärkeänä tähän päätökseen johtavana tekijänä oli mahdottomuus tietää, mikä oli tutkittavien tarkka ikä painon ja pituuden mittaushetkellä. Lisäksi BMI:n ja ISO-BMI:n arvoissa ei ole enää suurta eroa, kun nuoret lähestyvät täysi-ikää.

Aineistosta tutkittiin keskosten kasvua määrittämällä pituuden ja BMI:n jakaumia, jakaumien tunnuslukuja ja tekemällä tilastollisia analyysejä useiden eri vertailtavien ryhmien välillä. Vertailtavia ryhmiä olivat kaikki keskokset ja kaikki verrokkit, keskostytöt ja keskospojat, verrokkitytöt ja verrokkipojat, keskostytöt ja verrokkitytöt, keskospojat ja verrokkipojat, small for gestational age eli SGA-keskoset ja ei SGA-keskoset. Verrokkien ryhmästä poissuljettiin SGA-lapset. SGA-keskosiksi luokitellut lapset olivat syntyessään enemmän kuin kaksi SD-yksikköä alle raskausviikkoa vastaavan keskipainon. Pituuden osalta määritettiin 5 %, 10 %, 90 % ja 95 % persentiili. BMI:n osalta tutkittiin

erityisesti ylipainoa ($BMI > 25 \text{ kg/m}^2$), lihavuutta ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$) ja alipainoa ($BMI < 18 \text{ kg/m}^2$). Määritettiin, kuinka suuri osa kustakin vertailtavasta ryhmästä kuului mihinkin BMI-luokkaan. Pituuksien ja BMI:n jakaumista sekä keskosten ja verrokkien ryhmissä että näiden eri alaryhmissä piirrettiin pylväsdiagrammeja.

Tutkimuksen tärkeimpänä tavoitteena oli saada tietoa erityisesti pienipainoisena syntyneiden nuorten kasvusta, kun heitä verrattiin täysiaikaisena syntyneisiin nuoriin. Tutkimuksen hypoteesi oli oletus siitä, että pikkukeskosina syntyneillä nuorilla esiintyy enemmän ylipainoa ja lihavuutta kuin täysiaikaisena syntyneillä nuorilla. Opinnäytetyön hypoteesi perustuu Barkerin hypoteesin.

Kategorisista muuttujista raportoitiin lukumäärät (n) ja prosenttiosuudet. Kategoristen muuttujien vertailuun käytettiin ristiintaulukointia. Kategoristen muuttujien välistä yhteyttä tarkasteltiin Khiin - neliö testillä.

Jatkuvista muuttujista raportoitiin keskiarvot, keskiarvojen luottamusvälit ja mediaanit. Normaali-jakaumaoletukset tarkasteltiin visuaalisesti ja vinouden (skewness) ja huipukkuuden (kurtosis) avulla. Varianssien yhtäsuuruus tarkastettiin Levenen testillä. Mikäli muuttujat olivat normaalisti jakautuneita, vertailuun käytettiin kahden riippumattoman otoksen t-testiä (two-sample t-test). Mikäli muuttujat eivät olleet normaalisti jakautuneita, vertailuun käytettiin Wilcoxonin järjestyssummatestiä (Wilcoxon rank sum test). Kaikkien ryhmien välisistä vertailuista raportoitiin saatu p-arvo. Merkitsevänä rajana käytettiin $p\text{-arvo} < 0,05$.

Data-analyseissä käytetty ohjelmisto oli JMP Student Edition 18.ink.

4 Tulokset

Tutkimusaineistossa oli 113 pikkukeskosena syntynyttä nuorta ja 84 täysiaikaisena syntynyttä verrokinuorta. Yhteensä tutkittavia oli 197.

Taulukko 2: Tutkittavien lukumäärät eri ryhmissä.

Ryhmä	Lukumäärä (n)
Kaikki keskoset	113
Keskostytöt	56
Keskospojat	57
SGA-keskoset	39
Ei SGA-keskoset	74
Kaikki verrokkit	84
Verrokkitytöt	54
Verrokkipojat	30

Pikkukeskosina syntyneiden nuorten painoindeksin keskiarvo 17-vuotiaana oli 21,4 kg/m² ja täysiaikaisena syntyneiden verrokinuorten painoindeksin keskiarvo 17-vuotiaana oli 22,8 kg/m². Pikkukeskosina syntyneiden nuorten ja verrokinuorten painoindeksit 17-vuoden iässä erosivat toisistaan tilastollisesti merkitsevästi (p=0,0067). Pituuden osalta pikkukeskosina syntyneiden nuorten keskiarvo 17-vuotiaana oli 169,0 cm ja verrokinuorten pituuden keskiarvo oli 171,8 cm. Myös keskosten ja verrokkien pituudet 17-vuoden iässä erosivat toisistaan tilastollisesti merkitsevästi (p=0,036). Pikkukeskosina syntyneet nuoret olivat laihempia ja lyhyempiä kuin täysiaikaisena syntyneet verrokinuoret. (Taulukko 3)

Keskostyttöjen painoindeksin keskiarvo 17-vuoden iässä oli 21,3 kg/m² ja vastaava verrokkityttöjen painoindeksin keskiarvo oli 22,7 kg/m². Näiden ryhmien painoindeksien välillä huomattiin tilastollisesti merkitsevä ero (p=0,018). Pikkukeskosina syntyneiden tyttöjen huomattiin olevan täysiaikaisena syntyneitä verrokkityttöjä laihempia. Tätä vastoin pikkukeskosena syntyneiden poikien ja täysiaikaisena syntyneiden verrokkipoikien painoindeksien välillä ei huomattu tilastollisesti merkitsevää eroa (p=0,12). (Taulukko 3)

Pikkukeskosina syntyneiden tyttöjen pituuden keskiarvo 17-vuotiaana oli 163,0 cm ja täysiaikaisena syntyneiden verrokkityttöjen keskiarvo oli 166,9 cm. Näiden ryhmien pituuksien jakaumat erosivat toisistaan tilastollisesti merkitsevästi ($p=0,0037$). Keskospoikien pituuden keskiarvo 17-vuotiaana oli 174,8 cm ja verrokkipoikien keskiarvo oli 180,8 cm. Myös poikien osalta pituuksien jakaumat erosivat toisistaan tilastollisesti merkitsevästi ($p=0,0007$). Pituuden osalta sekä pikkukeskosina syntyneet tytöt että pojat olivat keskimäärin lyhyempiä, kun heitä verrattiin täysiaikaisena syntyneisiin verrokkeihin. (Taulukko 3)

SGA-keskosten painoindeksin keskiarvo 17-vuotiaana oli $21,6 \text{ kg/m}^2$ ja ei SGA-keskosten painoindeksin keskiarvo oli $21,4 \text{ kg/m}^2$. Tutkimuksessa ei huomattu tilastollisesti merkitsevää eroa SGA-keskosten ja ei SGA-keskosten välillä painoindeksin osalta 17-vuotiaana ($p=0,68$). Tätä vastoin pituuden osalta SGA-keskosten ja ei SGA-keskosten jakaumat erosivat toisistaan tilastollisesti merkitsevästi ($p=0,012$), SGA-keskosten ollessa lyhyempiä ei SGA-keskosiin verrattuna.

Valtaosa eri ryhmien tutkittavista olivat normaalipainoisia ($\text{BMI } 18\text{--}25 \text{ kg/m}^2$). Pikkukeskosina syntyneistä nuorista 81,4 % oli normaalipainoisia ja täysiaikaisena syntyneistä verrokkinuorista normaalipainoisia oli 70,2 %. Ylipainoisia tai lihavia oli keskosena syntyneistä nuorista 10,6 % ja verrokkinuorista 26,2 %. Keskosista 8,0 % oli alipainoisia ja verrokeista alipainoisten osuus oli 3,6 %. SGA-keskosten ja ei SGA-keskosten välillä ylipainon ja lihavuuden ilmaantumisessa ei huomattu juurikaan eroavaisuuksia. (Taulukko 4)

Taulukko 3: Tutkittavien ryhmien BMI:n (kg/m²) ja pituuden (cm) keskiarvot, luottamusvälit (LV), mediaanit ja p-arvot.

	Kaikki keskiset	Kaikki verrokkit	p-arvo	Keskostytöt	Verrokkitytöt	p-arvo	Keskospojat	Verrokkipojat	p-arvo
BMI keskiarvo (95 % LV), mediaani	21,4 (20,6–22,1) 20,8	22,8 (22,0–23,6) 22,2	0,0067**	21,3 (20,3–22,4) 20,7	22,7 (21,7–23,7) 22,2	0,018**	21,5 (20,6–22,4) 21,1	23,0 (21,5–24,5) 22,1	0,12**
Pituus keskiarvo (95 % LV), mediaani	169,0 (167,2–170,7) 169	171,8 (169,8–173,8) 170	0,036*	163,0 (161,1–164,9) 162	166,9 (165,1–168,7) 166	0,0037*	174,8 (172,7–176,9) 176	180,6 (178,4–183,1) 180	0,0007*

*T-testi

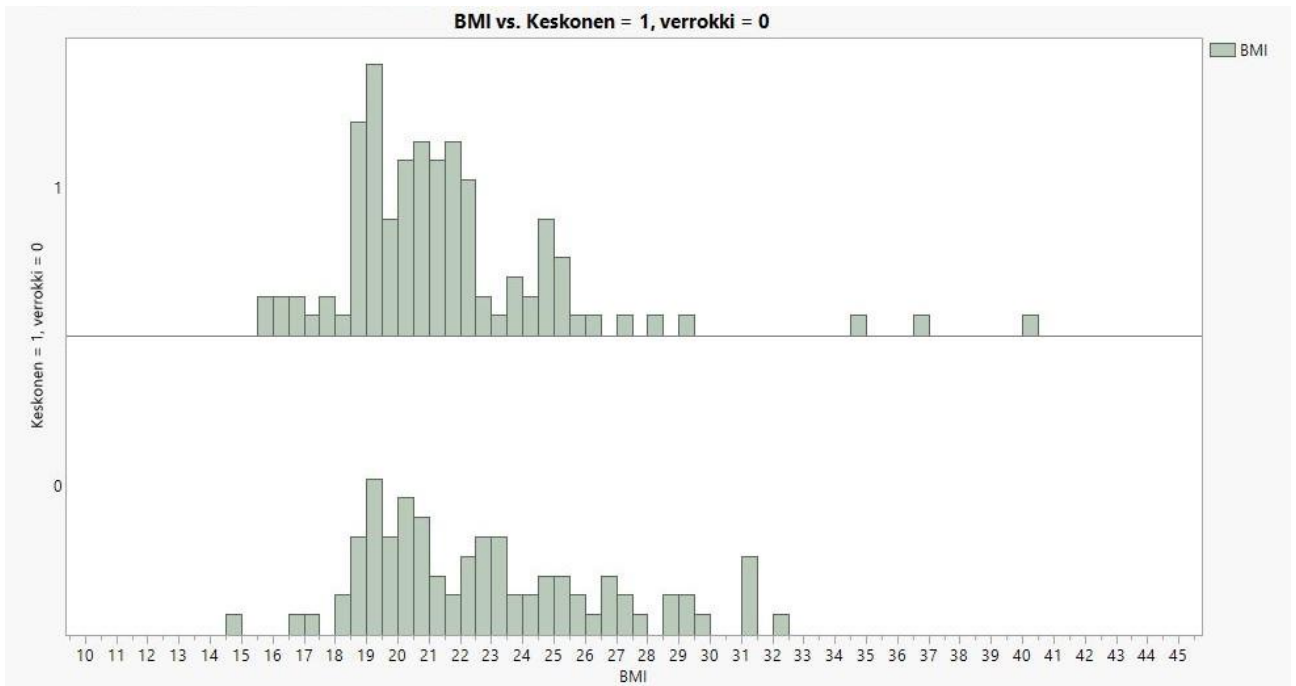
**Wilcoxonin järjestyssummatesti

Taulukko 4: BMI-luokkiin (alle 18, 18–25, 25–30, yli 30 sekä BMI yli 25) kuuluvien lukumäärät ja prosenttiosuudet eri ryhmissä.

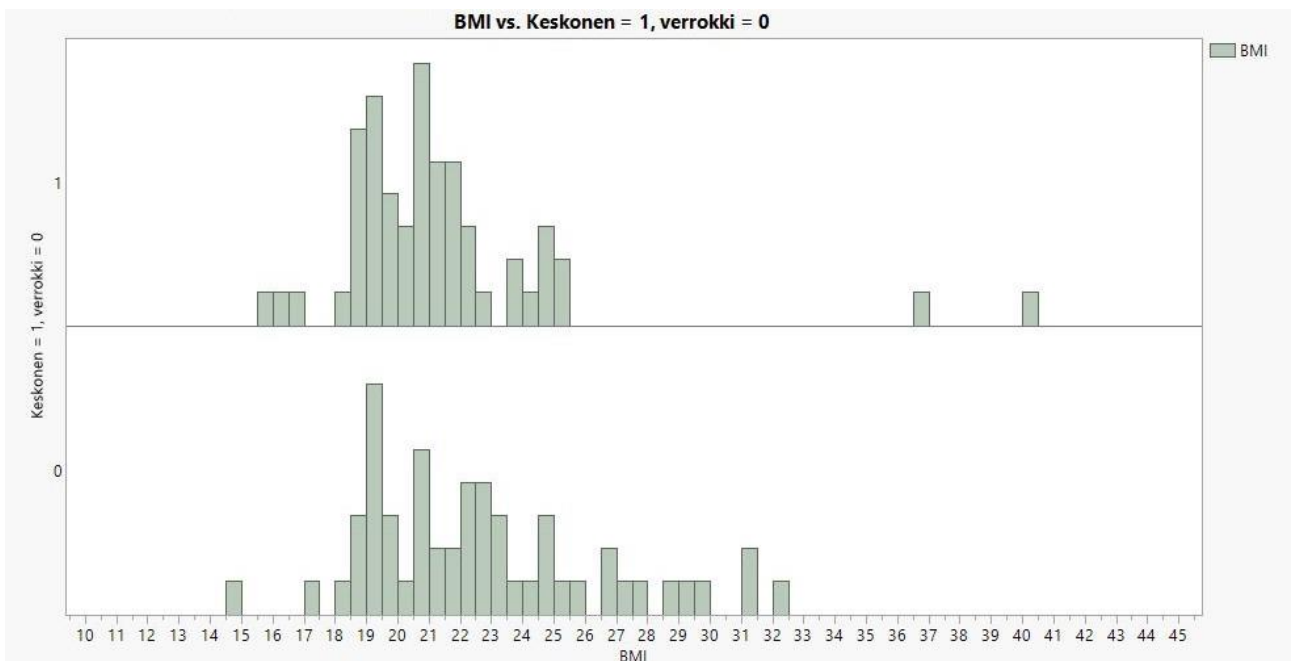
Ryhmä	BMI alle 18	BMI 18–25	BMI 25–30	BMI yli 25	BMI yli 30
Kaikki keskoset	9 (8,0 %)	92 (81,4 %)	9 (8,0 %)	12 (10,6 %)	3 (2,7 %)
Keskostytöt	3 (5,4 %)	49 (87,5 %)	2 (3,6 %)	4 (7,1 %)	2 (3,6 %)
Keskospojat	6 (10,5 %)	43 (75,4 %)	7 (12,3 %)	8 (14,0 %)	1 (1,8 %)
SGA-keskoset	3 (7,7 %)	32 (82,1 %)	3 (7,7 %)	4 (10,3 %)	1 (2,6 %)
Ei SGA-keskoset	6 (8,1 %)	60 (81,1 %)	6 (8,1 %)	8 (10,8 %)	2 (2,7 %)
Kaikki verrokkit	3 (3,6 %)	59 (70,2 %)	17 (20,2 %)	22 (26,2 %)	5 (6,0 %)
Verrokkitytöt	2 (3,7 %)	40 (74,1 %)	9 (16,7 %)	12 (22,2 %)	3 (5,6 %)
Verrokkipojat	1 (3,3 %)	19 (63,3 %)	8 (26,7 %)	10 (33,3 %)	2 (6,7 %)

Taulukko 5: Tutkittavien ryhmien pituuksien (cm) 95 %, 90 %, 50 %, 10 % ja 5 % persentiilit.

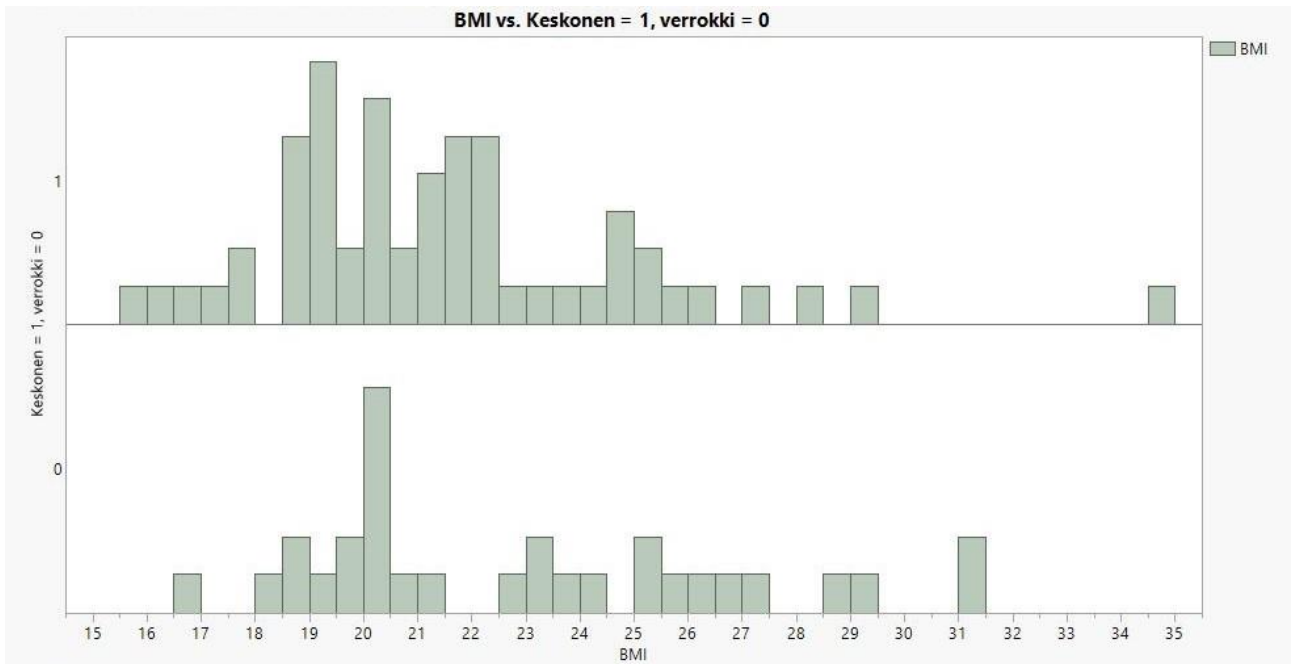
Ryhmä	95 %	90 %	50 %	10 %	5 %
Kaikki keskoset	185,3	183	169	157	153,1
Keskostytöt	175,0	173,3	162	152	150,7
Keskospojat	187,3	185,2	176	163	162,0
SGA-keskoset	182,1	180	165	152	150,3
Ei SGA-keskoset	186,2	184	170	159	156,9
Kaikki verrokkit	187,4	185	170	160	158,2
Verrokkitytöt	179,3	177,5	166	158,5	157,6
Verrokkipojat	192,2	189,7	180	170,2	169,6



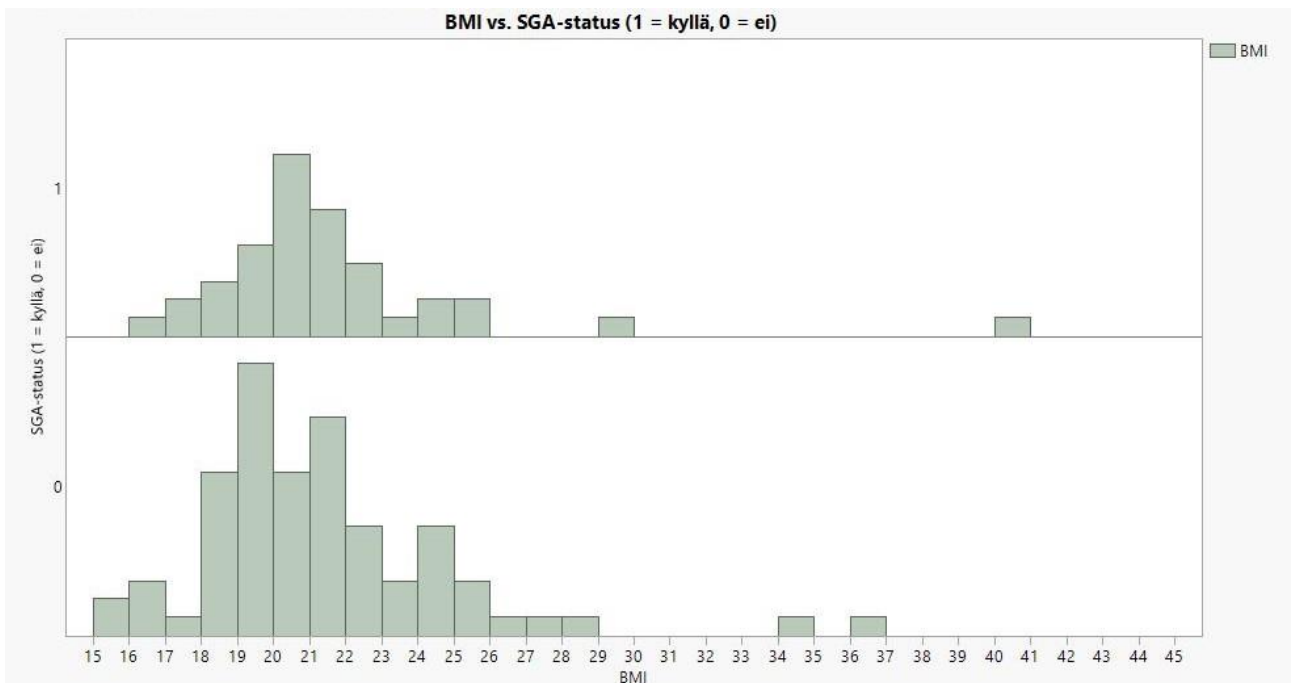
Kuva 1: BMI:n jakaumat kaikkien keskosten ja kaikkien verrokkien ryhmissä.



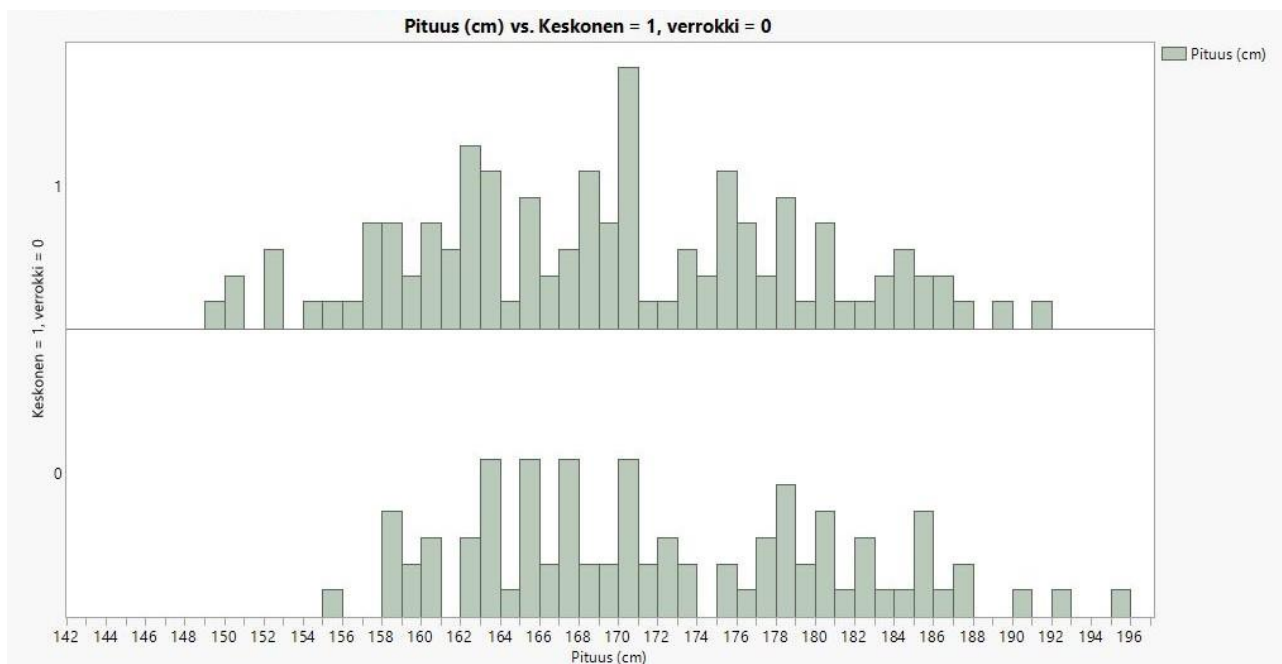
Kuva 2: BMI:n jakaumat keskostyttäjien ja verrokkityttöjen ryhmissä.



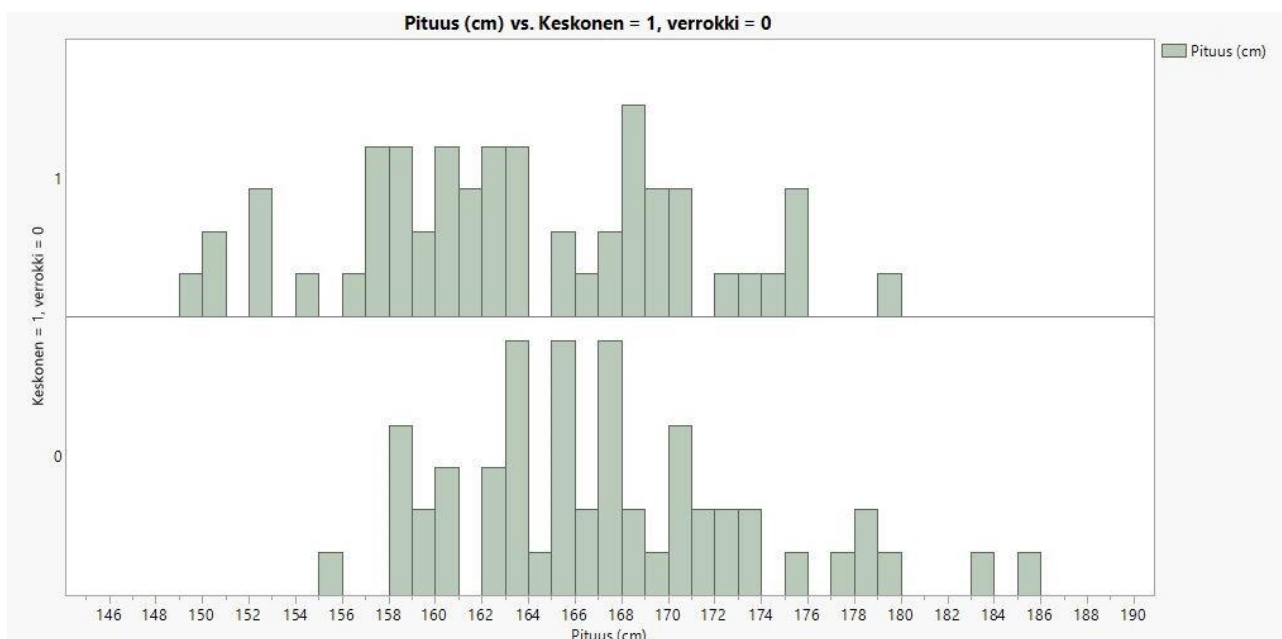
Kuva 3: BMI:n jakaumat keskospoikien ja verrokkipoikien ryhmissä.



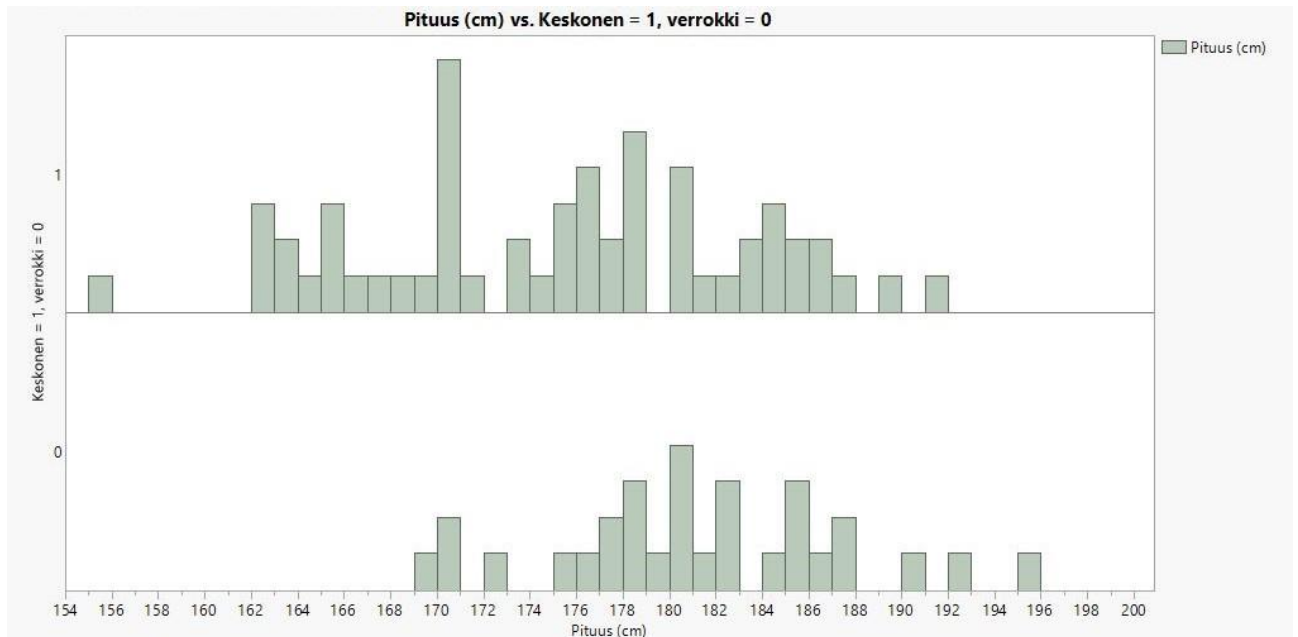
Kuva 4: BMI:n jakaumat SGA-keskosten ja ei SGA-keskosten ryhmissä.



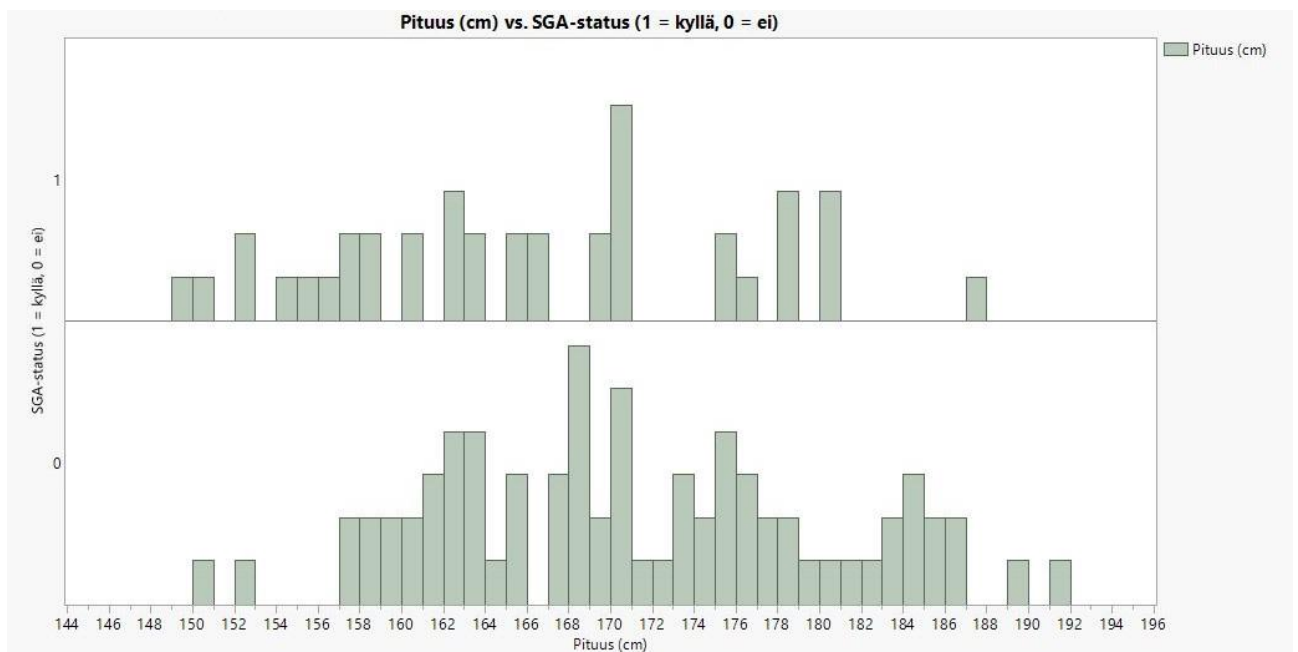
Kuva 5: Pituuden jakaumat kaikkien keskosten ja kaikkien verrokki ryhmässä.



Kuva 6: Pituuden jakaumat keskostyttyjen ja verrokkityttöjen ryhmässä.



Kuva 7: Pituuden jakaumat keskospoikien ja verrokkipoikien ryhmissä.



Kuva 8: Pituuden jakaumat SGA-keskosten ja ei SGA-keskosten ryhmissä.

5 Pohdinta

Tämän opinnäytetyön tutkimuksen tavoitteena oli selvittää noudattaako tutkimusaineisto Barkerin hypoteesia. Barkerin hypoteesin mukaan keskosina syntyneillä esiintyy enemmän lihavuutta, kun heitä verrataan täysiaikaisena syntyneisiin ikätovereihin (3). Tämän tutkimuksen tulosten mukaan pikkukeskosina syntyneiden nuorten painoindeksi oli keskimäärin kuitenkin täysiaikaisena syntyneitä verrokkinuoria alhaisempi. Barkerin hypoteesia on aiemmin tutkittu laajalti ja tulokset eivät ole olleet yhteneviä. Myös tämä tutkimus osoitti, ettei Barkerin hypoteesi välttämättä aina pidä paikkaansa. Tutkimuksen tulokset osoittivat pikemminkin päinvastaisia arvoja, joissa pikkukeskosena syntyneet nuoret olivat keskimäärin laihempia, kun heitä verrattiin täysiaikaisina syntyneisiin nuoriin. Tästä tutkimuksesta saatuja tuloksia tukee esimerkiksi 16 eurooppalaista tutkimusta sisältänyt meta-analyysi, joka ei myöskään noudattanut Barkerin hypoteesia, ja jossa ennen aikaisesti syntyneillä keskosilla oli keskimäärin samanlainen BMI nuorina aikuisina kuin täysiaikaisena syntyneillä ikätovereilla (56).

David Barker ja hänen kollegansa esittivät myös, että keskosuus vaikuttaisi kasvuun, ja että keskosina syntyneet olisivat täysiaikaisena syntyneitä ikätovereitaan lyhyempiä. (23) Tämän tutkimuksen osalta huomattiin, että pikkukeskosina syntyneet nuoret olivat tilastollisesti merkitsevästi lyhyempiä, kun heitä verrattiin täysiaikaisena syntyneisiin verrokkinuoriin. Myös muualla tehtyjen tutkimusten tulokset ovat olleet yhteneviä tämän tutkimuksen kanssa. Esimerkiksi eräässä pohjoisamerikkalaisessa pitkittäistutkimuksessa huomattiin, että erittäin pienipainoisina syntyneet miehet olivat 7,2 cm lyhyempiä ja naiset 6,2 cm lyhyempiä nuorina aikuisina, kun heitä verrattiin normaalipainoisina syntyneisiin ikätovereihin (18). Pituuden osalta tämän tutkimuksen tulokset noudattivat Barkerin hypoteesia.

Tämän tutkimuksen tulokset osoittivat, että keskosina syntyneet nuoret olivat ryhmänä täysiaikaisena syntyneitä ikätovereitaan laihempia ja lyhyempiä. Pituuden osalta Barkerin hypoteesi oli paikkansapitävä, mutta BMI:n osalta tutkimustulokset eivät noudattaneet tätä alkuperäistä hypoteesia.

Tutkimus osoitti painoindeksin osalta eroavaisuuksia tyttöjen ja poikien välillä. Kun vertailtiin keskostyttöjen ja verrokkityttöjen painoindeksijä, huomattiin keskostyttöjen painoindeksin olevan tilastollisesti merkitsevästi verrokkityttöjen painoindeksiä matalampi. Pojilla tällaista yhteyttä ei kuitenkaan havaittu. Tähän tulokseen on kuitenkin saattanut olennaisesti vaikuttaa otoskoko. Keskostyttöjen ja verrokkityttöjen otoskoot olivat lähestulkoon samat, kun taas pojilla verrokkipoikien otoskoko oli lähes puolet pienempi keskospoikien otoskokoon verrattuna. Painoindeksin keskiarvojen ero oli keskostyttöjen ja verrokkityttöjen osalta 1,5 yksikköä. Vastaava ero keskospoikien ja verrokkipoikien välillä oli 1,0 yksikköä. Erot painoindeksien välillä tarkasteltaessa pelkästään keskiarvoja olivat lähellä toisiaan, jolloin voidaan ajatella keskospoikien ja verrokkipoikien kohdalla

BMI:n merkitsemättömän p-arvon johtuvan otoskoosta. Barkerin hypoteesinkin osalta on tehty tutkimuksia myös siitä, eroaako keskosuuden vaikutus tytöillä ja pojilla. Kirjallisuus tämän kysymyksen ympärillä on vaihtelevaa. Esimerkiksi Marika Sipola-Leppäsen väitöskirjatutkimuksessa keskosina syntyneiden tyttöjen osalta havaittiin korkeampia systolisen ja diastolisen verenpaineen arvoja verrattuna täysiaikaisena syntyneisiin ikätovereihin. Poikien osalta tilastollisesti merkitsevää eroa ei havaittu. (3)

Tutkimuksessa vertailtiin myös SGA-keskosten ja ei SGA-keskosten painoindeksiä. Tutkimuksessa ei huomattu tilastollisesti merkitsevää eroa SGA-keskosten ja ei SGA-keskosten välillä painoindeksin osalta. SGA-keskosilla ei tämän tutkimuksen mukaan näyttäisi esiintyvän enempää lihavuutta, kun heitä verrataan ei SGA-keskosina syntyneisiin keskosiiin.

Tähän tutkimukseen liittyy joitakin virhelähteitä. Tutkimuksen otoskoko oli kohtalaisen pieni, jonka vuoksi tuloksia ei välttämättä voida yleistää koko keskosten populaatioon. Lisäksi aineiston keruun vaiheessa osa tutkittavista karsiutui pois puuttuvien tietojen vuoksi, joka on saattanut vaikuttaa tutkimustuloksiin. Myös kyselylomakkeet aineiston keruun menetelmänä voivat aiheuttaa virhelähteitä, sillä ei voida varmuudella tietää lomakkeisiin annettujen tietojen todenperäisyyttä. Esimerkiksi painoon liittyvät tutkittavien henkilökohtaiset asiat sekä mahdollisesti epätarkat mittausvälineet ovat voineet vaikuttaa aineistoon. Tutkimuksen vahvuutena on se, että tutkimukseen osallistuneet pikkukeskosina syntyneet nuoret ja täysiaikaisena syntyneet verrokkinuoret ovat olleet mukana tutkimuksessa useita vuosia, jo heti syntymästä lähtien. Tämä lisää kyselylomaketutkimuksen luotettavuutta.

Kirjallisuudesta nousi vahvasti esiin saavutuskasvun vaikutus sekä keskosina syntyneiden lasten ja nuorten että täysiaikaisena syntyneiden lasten ja nuorten kasvuun ja kehitykseen. Monissa tutkimuksissa korostettiin keskosilla nopean ja liiallisen saavutuskasvun lisäävän lihavuutta myöhemmällä iällä, mutta saavutuskasvun on osoitettu useissa tutkimuksissa vaikuttavan myös positiivisesti terveyteen. Esimerkiksi PIPARI-tutkimuksen aineistoa hyödyntäneessä Marika Leppäsen artikkelissa osoitettiin, että keskosilla riittävä saavutuskasvu ennusti parempaa kognitiivista kehitystä 5-vuotiaana (68). Tämän opinnäytetyön tuloksista päätellen PIPARI-tutkimuksen keskosina syntyneet nuoret eivät olleet tilastollisesti merkitsevästi lihavampia kuin täysiaikaisena syntyneet verrokkinuoret, huolimatta Leppäsen kuvaamasta nopeasta ja riittävästä saavutuskasvusta ensimmäisten elinvuosien aikana.

Tämän tutkimuksen pohjalta voitaisiin tehdä tarkempaa jatkotutkimusta saavutuskasvun selvittämiseksi. Tieto pikkukeskosilla sekä verrokeilla esiintyneestä nopeasta saavutuskasvusta ensimmäisten vuosien aikana saattaisi antaa lisätietoa tämän tutkimuksen 17-vuotiaiden tuloksista

uudesta näkökulmasta. Toisena jatkotutkimusmahdollisuutena on tutkia 17-vuotiaiden aineistosta keskosuuden vaikutuksista moniin eri aikuisiän kroonisiin sairauksiin. Barkerin hypoteesissa esitetäänkin, että keskisuus lisää riskiä sairastua esimerkiksi sydän- ja verisuonitauteihin, ja tämä yhteys onkin jo todettu useissa tutkimuksissa (3–8).

Tämän opinnäytetyön tutkimuksen tulosten pohjalta PIPARI-tutkimusryhmä pystyy määrittämään somaattisen terveyden yhdistelmämuuttujan BMI:n ja pituuden luokittelulle rajat. PIPARI-tutkimusryhmä pystyy analyyseissään käyttämään tämän työn tuloksia tulevissa 17-vuotiaiden analyyseissa. PIPARI-tutkimuksen 17-vuotiaiden yhdistelmämuuttujaan valittiin loppujen lopuksi BMI:n analyysien osalta ISO-BMI, vastoin tässä opinnäytetyössä käytettyä BMI:tä.

Yhdistelmämuuttujan osalta päädyttiin ISO-BMI:hin, koska samaan muuttujaan liittyy pituuksien osalta muun muassa SD-arvoja, joiden määrittämisessä käytetään pituuden mittauspäivämäärää. Tällöin voidaan hyödyntää samaa mittauspäivämäärää myös ISO-BMI:n laskemiseen.

Lähteet

1. Stolt S, Yliherva A, Haataja L, Lehtonen L. Keskosien hoito ja kehitys. *Duodecim*;
2. Casey PH, Kraemer HC, Bernbaum J, Tyson JE, Sells JC, Yogman MW, ym. Growth patterns of low birth weight preterm infants: a longitudinal analysis of a large, varied sample. *J Pediatr.* elokuuta 1990;117(2 Pt 1):298–307.
3. Sipola-Leppänen M. Preterm birth and cardiometabolic risk factors in adolescence and early adulthood [Internet]. Oulun yliopisto; 2015 [viitattu 5. kesäkuuta 2025]. Saatavissa: <https://www.julkari.fi/handle/10024/131437>
4. Mw G. Developmental origins of health and disease. *The New England journal of medicine* [Internet]. 27. lokakuuta 2005 [viitattu 5. kesäkuuta 2025];353(17). Saatavissa: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16251542/>
5. Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet.* 9. syyskuuta 1989;2(8663):577–80.
6. Parkinson JRC, Hyde MJ, Gale C, Santhakumaran S, Modi N. Preterm birth and the metabolic syndrome in adult life: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics.* huhtikuuta 2013;131(4):e1240-1263.
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.* helmikuuta 2012;59(2):226–34.
8. Knop MR, Geng TT, Gorny AW, Ding R, Li C, Ley SH, ym. Birth Weight and Risk of Type 2 Diabetes Mellitus, Cardiovascular Disease, and Hypertension in Adults: A Meta-Analysis of 7 646 267 Participants From 135 Studies. *J Am Heart Assoc.* 4. joulukuuta 2018;7(23):e008870.
9. THL [Internet]. 2023 [viitattu 11. kesäkuuta 2025]. Lihavuuden terveystvaikutukset. Saatavissa: <https://thl.fi/aiheet/elintavat-ja-ravitsemus/lihavuus/lihavuuden-terveystvaikutukset>
10. Ward ZJ, Long MW, Resch SC, Giles CM, Cradock AL, Gortmaker SL. Simulation of Growth Trajectories of Childhood Obesity into Adulthood. *N Engl J Med.* 30. marraskuuta 2017;377(22):2145–53.
11. Wang LY, Chyen D, Lee S, Lowry R. The association between body mass index in adolescence and obesity in adulthood. *J Adolesc Health.* toukokuuta 2008;42(5):512–8.
12. Breukhoven PE, Kerkhof GF, Willemsen RH, Hokken-Koelega ACS. Fat mass and lipid profile in young adults born preterm. *J Clin Endocrinol Metab.* huhtikuuta 2012;97(4):1294–302.
13. Gaskins RB, LaGasse LL, Liu J, Shankaran S, Lester BM, Bada HS, ym. Small for gestational age and higher birth weight predict childhood obesity in preterm infants. *Am J Perinatol.* lokakuuta 2010;27(9):721–30.
14. Ong KK, Ahmed ML, Emmett PM, Preece MA, Dunger DB. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study. *BMJ.* 8. huhtikuuta 2000;320(7240):967–71.
15. Thomas N, Grunnet LG, Poulsen P, Christopher S, Spurgeon R, Inbakumari M, ym. Born with low birth weight in rural Southern India: what are the metabolic consequences 20 years later? *Eur J Endocrinol.* huhtikuuta 2012;166(4):647–55.

16. Baran J, Weres A, Baran R, Czenczek-Lewandowska E, Leszczak J, Wyszyńska J. Preterm Birth and the Type of Birth and Their Impact on the Incidence of Overweight and Obesity in Children. *Int J Environ Res Public Health*. 23. syyskuuta 2022;19(19):12042.
17. Casey PH. Growth of low birth weight preterm children. *Semin Perinatol*. helmikuuta 2008;32(1):20–7.
18. Saigal S, Stoskopf B, Streiner D, Paneth N, Pinelli J, Boyle M. Growth trajectories of extremely low birth weight infants from birth to young adulthood: a longitudinal, population-based study. *Pediatr Res*. joulukuuta 2006;60(6):751–8.
19. Rocha AS, Ribeiro-Silva R de C, Silva JFM, Pinto EJ, Silva NJ, Paixao ES, ym. Postnatal growth in small vulnerable newborns: a longitudinal study of 2 million Brazilians using routine register-based linked data. *Am J Clin Nutr*. helmikuuta 2024;119(2):444–55.
20. Dietz WH. Overweight in childhood and adolescence. *N Engl J Med*. 26. helmikuuta 2004;350(9):855–7.
21. Ohuma EO, Moller AB, Bradley E, Chakwera S, Hussain-Alkhateeb L, Lewin A, ym. National, regional, and global estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic analysis. *Lancet*. 7. lokakuuta 2023;402(10409):1261–71.
22. Bhargava SK, Sachdev HS, Fall CHD, Osmond C, Lakshmy R, Barker DJP, ym. Relation of serial changes in childhood body-mass index to impaired glucose tolerance in young adulthood. *N Engl J Med*. 26. helmikuuta 2004;350(9):865–75.
23. Jebasingh F, Thomas N. Barker Hypothesis and Hypertension. *Front Public Health*. 2021;9:767545.
24. Ryznar RJ, Phibbs L, Van Winkle LJ. Epigenetic Modifications at the Center of the Barker Hypothesis and Their Transgenerational Implications. *Int J Environ Res Public Health*. 2. joulukuuta 2021;18(23):12728.
25. Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet*. 10. huhtikuuta 1993;341(8850):938–41.
26. Vohr BR, Heyne R, Bann CM, Das A, Higgins RD, Hintz SR, ym. Extreme Preterm Infant Rates of Overweight and Obesity at School Age in the SUPPORT Neuroimaging and Neurodevelopmental Outcomes Cohort. *J Pediatr*. syyskuuta 2018;200:132-139.e3.
27. Gantenbein KV, Kanaka-Gantenbein C. Highlighting the trajectory from intrauterine growth restriction to future obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1041718.
28. Arafat S, Mimić CC. Fetal Origins of Mental Disorders? An Answer Based on Mendelian Randomization. *Twin Res Hum Genet*. joulukuuta 2018;21(6):485–94.
29. Who We Are - Main [Internet]. International DOHaD Society. [viitattu 26. toukokuuta 2025]. Saatavissa: <https://dohadsoc.org/who-we-are/>
30. Mäki P, Harald K, Lindström J, Laatikainen T. Ylipainoon ja lihavuuteen liittyvä sairastuvuus [Internet]. THL; 2019 [viitattu 11. kesäkuuta 2025]. Saatavissa: <https://www.julkari.fi/handle/10024/138109>
31. Wang Y, Chen X, Song Y, Caballero B, Cheskin LJ. Association between obesity and kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int*. tammikuuta 2008;73(1):19–33.

32. Welsh A, Hammad M, Piña IL, Kulinski J. Obesity and cardiovascular health. *Eur J Prev Cardiol.* 3. kesäkuuta 2024;31(8):1026–35.
33. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, Després JP, Gordon-Larsen P, Lavie CJ, ym. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 25. toukokuuta 2021;143(21):e984–1010.
34. Terve Suomi -ilmiöraportit [Internet]. [viitattu 11. kesäkuuta 2025]. Saatavissa: https://www.thl.fi/terveysuomi_verkkoraportit/ilmioraportit_2023/index.html#riskitekij%C3%A4t
35. Lihavuus (lapset, nuoret ja aikuiset). Käypä hoito -suositus. 17. huhtikuuta 2025;
36. Lasten ja nuorten ylipaino ja lihavuus 2022 : Ylipainon yleisyydessä ei merkittävää muutosta - pituus- ja painotietoja saatavilla yhä kattavammin [Internet]. Terveiden ja hyvinvoinnin laitos THL; 2023 [viitattu 11. kesäkuuta 2025]. Saatavissa: <https://www.julkari.fi/handle/10024/147373>
37. Duodecim Terveyskirjasto [Internet]. 2024 [viitattu 11. kesäkuuta 2025]. Lasten painoindeksi (ISO-BMI). Saatavissa: <https://www.terveyskirjasto.fi/dlk01073>
38. Friedemann C, Heneghan C, Mahtani K, Thompson M, Perera R, Ward AM. Cardiovascular disease risk in healthy children and its association with body mass index: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 25. syyskuuta 2012;345:e4759.
39. Chung ST, Onuzurike AU, Magge SN. Cardiometabolic risk in obese children. *Ann N Y Acad Sci.* tammikuuta 2018;1411(1):166–83.
40. Mattsson N, Rönnemaa T, Juonala M, Viikari JSA, Raitakari OT. Childhood predictors of the metabolic syndrome in adulthood. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Ann Med.* 2008;40(7):542–52.
41. Venn AJ, Thomson RJ, Schmidt MD, Cleland VJ, Curry BA, Gennat HC, ym. Overweight and obesity from childhood to adulthood: a follow-up of participants in the 1985 Australian Schools Health and Fitness Survey. *Med J Aust.* 7. toukokuuta 2007;186(9):458–60.
42. Oken E, Gillman MW. Fetal origins of obesity. *Obes Res.* huhtikuuta 2003;11(4):496–506.
43. Han J, Jiang Y, Huang J, Zhang Y, Zhang Y, Zhang Y, ym. Postnatal growth of preterm infants during the first two years of life: catch-up growth accompanied by risk of overweight. *Ital J Pediatr.* 16. maaliskuuta 2021;47(1):66.
44. Farooqi A, Hägglöf B, Sedin G, Gothefors L, Serenius F. Growth in 10- to 12-year-old children born at 23 to 25 weeks' gestation in the 1990s: a Swedish national prospective follow-up study. *Pediatrics.* marraskuuta 2006;118(5):e1452-1465.
45. Itabashi K, Mishina J, Tada H, Sakurai M, Nanri Y, Hirohata Y. Longitudinal follow-up of height up to five years of age in infants born preterm small for gestational age; comparison to full-term small for gestational age infants. *Early Hum Dev.* toukokuuta 2007;83(5):327–33.
46. Brandt I, Sticker EJ, Gausche R, Lentze MJ. Catch-up growth of supine length/height of very low birth weight, small for gestational age preterm infants to adulthood. *J Pediatr.* marraskuuta 2005;147(5):662–8.
47. Cho WK, Suh BK. Catch-up growth and catch-up fat in children born small for gestational age. *Korean J Pediatr.* tammikuuta 2016;59(1):1–7.

48. de Mendonça ELSS, de Lima Macêna M, Bueno NB, de Oliveira ACM, Mello CS. Premature birth, low birth weight, small for gestational age and chronic non-communicable diseases in adult life: A systematic review with meta-analysis. *Early Hum Dev.* lokakuuta 2020;149:105154.
49. Barker DJP, Osmond C, Forsén TJ, Kajantie E, Eriksson JG. Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. *N Engl J Med.* 27. lokakuuta 2005;353(17):1802–9.
50. Kitchen WH, Doyle LW, Ford GW, Callanan C. Very low birth weight and growth to age 8 years. I: Weight and height. *Am J Dis Child.* tammikuuta 1992;146(1):40–5.
51. Peralta-Carcelen M, Jackson DS, Goran MI, Royal SA, Mayo MS, Nelson KG. Growth of adolescents who were born at extremely low birth weight without major disability. *J Pediatr.* toukokuuta 2000;136(5):633–40.
52. Ou-Yang MC, Sun Y, Liebowitz M, Chen CC, Fang ML, Dai W, ym. Accelerated weight gain, prematurity, and the risk of childhood obesity: A meta-analysis and systematic review. *PLoS One.* 2020;15(5):e0232238.
53. Mathai S, Derraik JGB, Cutfield WS, Dalziel SR, Harding JE, Biggs J, ym. Increased adiposity in adults born preterm and their children. *PLoS One.* 2013;8(11):e81840.
54. Euser AM, Finken MJJ, Keijzer-Veen MG, Hille ETM, Wit JM, Dekker FW, ym. Associations between prenatal and infancy weight gain and BMI, fat mass, and fat distribution in young adulthood: a prospective cohort study in males and females born very preterm. *Am J Clin Nutr.* helmikuuta 2005;81(2):480–7.
55. Stettler N, Stallings VA, Troxel AB, Zhao J, Schinnar R, Nelson SE, ym. Weight gain in the first week of life and overweight in adulthood: a cohort study of European American subjects fed infant formula. *Circulation.* 19. huhtikuuta 2005;111(15):1897–903.
56. Vinther JL, Cadman T, Avraam D, Ekstrøm CT, Sørensen TIA, Elhakeem A, ym. Gestational age at birth and body size from infancy through adolescence: An individual participant data meta-analysis on 253,810 singletons in 16 birth cohort studies. *PLoS Med.* tammikuuta 2023;20(1):e1004036.
57. Doyle LW, Faber B, Callanan C, Ford GW, Davis NM. Extremely low birth weight and body size in early adulthood. *Arch Dis Child.* huhtikuuta 2004;89(4):347–50.
58. Tsaitlin-Mor L, Cahen-Peretz A, Bentov Y, Ben-Shushan T, Levine H, Walfisch A. Long-term Risk for Type 1 Diabetes and Obesity in Early Term Born Offspring: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 19. huhtikuuta 2024;109(5):1393–401.
59. Ross MG, Beall MH. Adult sequelae of intrauterine growth restriction. *Semin Perinatol.* kesäkuuta 2008;32(3):213–8.
60. Frankel S, Elwood P, Sweetnam P, Yarnell J, Smith GD. Birthweight, body-mass index in middle age, and incident coronary heart disease. *Lancet.* 30. marraskuuta 1996;348(9040):1478–80.
61. Rich-Edwards JW, Stampfer MJ, Manson JE, Rosner B, Hankinson SE, Colditz GA, ym. Birth weight and risk of cardiovascular disease in a cohort of women followed up since 1976. *BMJ.* 16. elokuuta 1997;315(7105):396–400.
62. Leon DA, Lithell HO, Vågerö D, Koupilová I, Mohsen R, Berglund L, ym. Reduced fetal growth rate and increased risk of death from ischaemic heart disease: cohort study of 15 000 Swedish men and women born 1915-29. *BMJ.* 25. heinäkuuta 1998;317(7153):241–5.

63. Eriksson JG, Forsén T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJ. Early growth and coronary heart disease in later life: longitudinal study. *BMJ*. 21. huhtikuuta 2001;322(7292):949–53.
64. Lawlor DA, Ronalds G, Clark H, Smith GD, Leon DA. Birth weight is inversely associated with incident coronary heart disease and stroke among individuals born in the 1950s: findings from the Aberdeen Children of the 1950s prospective cohort study. *Circulation*. 6. syyskuuta 2005;112(10):1414–8.
65. Ediriweera DS, Dilina N, Perera U, Flores F, Samita S. Risk of low birth weight on adulthood hypertension - evidence from a tertiary care hospital in a South Asian country, Sri Lanka: a retrospective cohort study. *BMC Public Health*. 24. huhtikuuta 2017;17(1):358.
66. 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*. 4. maaliskuuta 1989;298(6673):564–7.
67. Martín-Calvo N, Goni L, Tur JA, Martínez JA. Low birth weight and small for gestational age are associated with complications of childhood and adolescence obesity: Systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. tammikuuta 2022;23 Suppl 1:e13380.
68. Leppänen M, Lapinleimu H, Lind A, Matomäki J, Lehtonen L, Haataja L, ym. Antenatal and postnatal growth and 5-year cognitive outcome in very preterm infants. *Pediatrics*. tammikuuta 2014;133(1):63–70.