

Katri Räikkönen, Mika Gissler, Per Ashorn ja Eero Kajantie

Sikiöaikaisen sopeutumisen mekanismit

Miten elämän ensimmäiset yhdeksän kuukautta muovaavat elämänpolkuja kohdusta hautaan? Mikä voi selittää sen, että menestykseen voi ponnistaa elämän varhaisvaiheissa kohdatuista vaikeuksista huolimatta? Sikiöaikainen sopeutuminen on eläinkunnassa tunnettu ilmiö. Kliiniseen lääketieteeseen ilmiön tutkiminen rantautui kuitenkin vasta 1970-luvulla. Vähemmän tunnettua lienee kuitenkin se, että alkuperäishavainnot pohjaavat osin norjalais-suomalaisiin tutkimuksiin.

Monissa tapauksissa sikiöaikainen sopeutuminen on hyödyllistä. Ongelmalliseksi sopeutuminen voi kuitenkin muodostua, kun elinolosuhteet syntymän jälkeen eivät vastaakaan ennakoitua. Ilmiötä on tutkittu lukuisissa kokeellisissa asetelmissa eri eläinlajeilla lapamadosta ja banaanikärpäsestä kädellisiin. Kliiniseen lääketieteeseen ilmiön tutkiminen rantautui kuitenkin vasta 1970-luvulla.

Sikiöaikainen sopeutuminen on eläinkunnassa tunnettu ilmiö

Sikiöaikainen sopeutuminen syntymän jälkeisiin olosuhteisiin on eläinkunnassa hyvin tunnettu ja tutkittu ilmiö. Eri vuodenaikoina syntyvät peltomyyrän (*Microtus pennsylvanicus*) poikaset kasvavat turkeiltaan eripaksuisiksi: syksyllä ja talvella syntyvien poikasten turkit kasvavat tuuheammiksi kuin keväällä ja kesällä syntyneiden. Valmistautuminen tuuheamman turkin kasvattamiseen jo sikiöaikana valmistaa poikasia soputumaan ja selviytymään syntymän jälkeisistä olosuhteista. Ilmiötä selittää vuodenaikaisvaihtelusta johtuva päivänvalon määrä ja valoherkän melatoniinin vuorokausivaihtelu (1,2). Jos mehiläistoukalle (*Apis mellifera*) annetaan herkän kehitysvaiheen aikana royalaktiiniä nimettyä proteiinia, naarastoukasta kehittyy kuningatar (3). Monen matelijan (esimerkiksi *Alligator mississippiensis*) sukupuoli ei määräydy geenien tai sukupuolikromo-

somin mukaan, vaan se riippuu munien hautomislämpötilasta (4). Nämä esimerkit osoittavat, miten syvällä evoluutiossa sikiöaikainen sopeutuminen on.

Taustalla norjalais-suomalaiset alkuperäishavainnot

Ajatuksen yhtenä kantaisänä voidaan pitää norjalaista Anders Forsdahlia, joka toimi 1960- ja 1970-luvuilla Ruijassa Etelä-Varangin kunnanlääkärinä ja myöhemmin Tromssassa yleislääketieteen professorina. Forsdahl ja terveyssisar Hedvig Salmi tutkivat suomalaiskylä Pykeijan (Bugøyne) asukkaiden terveystottumuksia etsiessään syytä sille, miksi Ruijan suomalais-sukuiset kuolivat sydän- ja verisuonitauteihin paljon useammin kuin norjalaissukuiset. Tätä eroa eivät selittäneet aikuisiän elintapojen erot (5). Tuolloin Etelä-Varangin suomalaissukuinen väestö oli jo asunut useiden sukupolvien ajan alueella. Forsdahl oivalsi, että ennen toista maailmansotaa imeväiskuolleisuus oli ollut suomalaissukuisilla huomattavasti norjalais-sukuisia suurempi (6). Syyksi Forsdahl arveli suomalaissukuisten perheiden suurempaa lapsilukua ja toimintaa kalastuksessa ja maataloudessa, joissa saalis- ja satovaihtelut olivat suuria. Hän lähti tutkimaan asiaa koko Norjan väestön käsittävässä aineistossa. Tutkimuksessaan Forsdahl vertasi läänittäisiä imeväiskuolleisuuslukuja sepelvaltimotautikuolleisuuslukuihin kyseisen sukupolven saavutettua keski-ään. Lää-

nikohtaisen vuosien 1896–1925 imeväiskuolleisuuden ja vuosien 1964–1967 sepelvaltimotautikuolleisuuden korrelaatio olikin voimakas: miehillä 0,86, naisilla 0,74 (7).

Forsdahl ei vielä puhunut sikiöaikaisesta sopeutumisesta. Hän piti kuitenkin mahdollisena selityksenä löytämilleen korrelaatiolle epäsuhtaa elämän varhaisvaiheiden heikon ja aikuisiän hyvän elintason ja yltäkylläisyyden välillä (7).

Suomessa Veijo Notkola työtovereineen tutki sepelvaltimotaudin itä-länsieroja ja lähti liikkeelle Forsdahlin tuloksista (8). Hän tutki yksilötasolla, miten lapsuuden elinolosuhteet ennustavat sepelvaltimotautia vuosina 1900–1919 Ilomantsissa, Pöytyällä tai Mellilässä syntyneillä miehillä. Lapsuuden elinolosuhteiden mittarina Notkola käytti isän ammattia ja maatilan kokoa. Yhtenevästi Forsdahlin tulosten kanssa sydän- ja verisuonitautitapausten määrä oli suurempi niillä miehillä, joiden isät olivat maattomia tai pientilallisia (8). Vaikka löydökset olivat sekä Itä- että Länsi-Suomessa syntyneillä miehillä samansuuntaisia, olivat ne selkeimmin havaittavissa Itä-Suomessa, missä sepelvaltimotautia esiintyy Länsi-Suomea enemmän ja missä myös lyhyt aikuisiän pituus ennusti tätä sairautta (8).

Alkuperäishavainnot toistettiin Englannissa ja Walesissa

Nämä norjalais-suomalaiset tutkimukset loivat pohjaa sikiöaikaisen sopeutumisen pitkäaikaisvaikutuksen ymmärtämiselle. Ajatuksen kehittyminen osaksi lääketieteen valtavirtaa edellytti kuitenkin toistuvien havaintojen lisäksi vahvaa persoonaa. Englantilainen epidemiologi David Barker täytti tämän aukon siinä määrin, että ajatuksista on puhuttu laajasti ”Barkerin hypoteesina.” Nykyisin teoriaa kutsutaan yleisesti myös nimellä ”Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD)”, ja se on osa terveyden elämäntapaajattelua (9).

David Barker toisti Forsdahlin löydökset noin vuosikymmen tämän jälkeen. Vahva alueellinen korrelaatio (0,73), joka löytyi suurten imeväiskuolleisuuslukujen ja aikuisiän sepelvaltimotautikuolleisuuslukujen väliltä Norjassa toistui myös Englannissa ja Walesissa (10).

Kun imeväiskuolleisuus kasvoi kymmenellä tuhatta elävänä syntynyttä lasta kohti, aikuisiän sepelvaltimotautikuolleisuuden vaara naisilla suureni yhdeksänkertaiseksi ja miehillä kuuksinkertaiseksi. Tutkimuksessa lukuja verrattiin lähes miljoonaan aikuisiän sepelvaltimotautikuolemaan vuosina 1968–1978 (10). Kun tarkasteltiin erikseen neonataalikaudella kuolleita (alle kuukauden iässä kuolleet) ja muita imeväisenä kuolleita (1–11 kuukauden iässä kuolleet), olivat alueelliset yhteydet aikuisiän sepelvaltimotautikuolleisuuteen yhtenevät (10). Tämä viittasi siihen, että varhaislapsuuden elinolosuhteiden lisäksi myös sikiökauden elinolosuhteilla saattoi olla merkitystä.

Koska varhaisen imeväiskuolleisuuden taustalla piili usein pieni syntymäpaino, Barker työtovereineen esitti, että löydökset saattoivat heijastella niukkaa sikiöaikaista ravitsemusta (10).

Niukka sikiöaikainen ravitsemus sopeutti sikiöaikana kehittyviä elimiä, niiden rakennetta ja toimintaa syntymän jälkeiseen niukkuuteen (”thrifty phenotype”). Kun syntymän jälkeinen elinympäristö ei vastannutkaan ennakoitua niukkuutta, syntyi epäsuhta, joka ilmeni vuosikymmeniä myöhemmin kohonneena riskinä sairastua erityisesti sydän- ja verenkiertoelimistön sairauksille.

Barkerin havaintojen siivittämänä, norjalais-suomalaiset alkuperäishavainnot ovat poikineet sikiöaikaisen sopeutumisen teorian; teorian kehityksen muovautuvuudesta elinten ja elimistön säätelyjärjestelmien kehityksen kriittisten aikaikkunoiden ollessa auki.

Toistettavuuskriisi ei vaivaa sikiöaikaisen sopeutumisen tutkimusta

Ensimmäisten sikiöaikaista sopeutumista tutkineiden empiiristen yksilötason seurantatutkimusten joukossa on lähes 4 000 vuottausta kerännyt julkaisu pienen syntymäpainon ja sepelvaltimotautikuolleisuuden välisistä yhteyksistä (11). Tutkimuksessa tarkasteltiin 5 654:n Englannin Hertfordshiressa vuosina 1911–1930 syntyneen miehen kuolemansyytietoja, jotka yhdistettiin synnytyskertomuksiin rekisteröityihin syntymäpainotietoihin. Pienipainoisina

eli alle 2 500-grammaisina syntyneiden miesten ikävakioitu sepelvaltimotauti- ja kokonaiskuolleisuus oli suurempi normaalipainoisena syntyneisiin miehiin verrattuna.

Tämä alkuperäishavainto ei kärsi tieteellisen tutkimuksen helmasynnistä eli toistettavuuskriisistä. Alkuperäishavainnot on toistettu lukuisissa tutkimuksissa: miehillä ja naisilla, täysiaikaisena ja ennenaikaisena syntyneillä, eri väestöryhmissä, eri maailmankolkissa, suuren ja pienen tulotason maissa ja eri tutkimusasetelmissä (12). David Barker itse laajensi sikiöaikaisten olosuhteiden tutkimustaan lapsuudenaikaisiin olosuhteisiin, jossa suomalaisaineistot ovat olleet tärkeitä. Hän on julkaissut näistä aiheista yli sata yhteistyöjulkaisua suomalaisten Helsingin 1924–1944 syntymäkohortin tutkijoiden kanssa (13–15).

Jo pitkään on myös ymmärretty, ettei syntymäpainosta kulje suoraa syy-yhteyttä elinikäiseen terveyteen. Syntymäpaine voi sen sijaan olla merkki monesta eri sikiökauden altisteesta, jotka käynnistävät elinikäisesti vaikuttavia sopeutumismekanismeja. Merkittäviä altisteita voivat olla esimerkiksi äidin ravitsemus, sosioekonomiset olosuhteet, psykososiaalinen stressi, erilaiset raskaushäiriöt ja kemialliset ympäristöaltisteet tupakoinnin ja päihteiden ohella. Elinikäistä terveyttä voitaisiin teoriassa parantaa joko puuttamalla suoraan näihin altisteisiin tai niiden pitkäaikaisvaikutusten mekanismeihin.

Tutkimus edellyttää laajoja kohorttiaineistoja

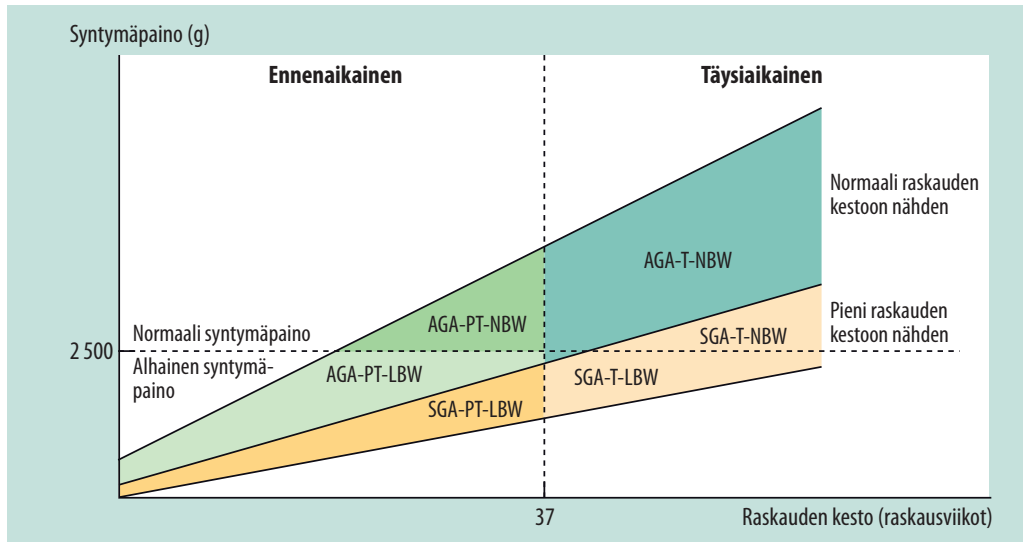
Sikiöaikaisen sopeutumisen elinikäisiä terveysvaikutuksia on tutkittu paljon Suomessa ja muissa Pohjoismaissa erinomaisten kohortti- ja rekisteriaineistojen vuoksi. Suomessa tärkeitä aineistoja ovat olleet edellä mainitun Helsingin syntymäkohorttitutkimuksen lisäksi muun muassa Pohjois-Suomen syntymäkohortit, Laseri-tutkimus ja monet johonkin tiettyyn häiriöön keskittyvät kohorttitutkimukset (16–21). Monet tutkimukset ovat hyödyntäneet syntyneiden lasten rekisteriin vuodesta 1987 kerättyjä raskaudenaikaisia, synnytyksen ja ensimmäisen elinviikon aikaisia tietoja. Nämä suomalaistutkimukset ovat osoittaneet

pienen syntymäpainon ja ennenaikaisen syntymän olevan yhteydessä myös monien muiden kuin sydän- ja verenkiertoelimistön sairauksien alttiuteen, kuten tyypin 2 diabeteksen ja lukuisten mielenterveyshäiriöiden alttiuteen (22–25). Ansiokas ja maailmanlaajuisestikin ainutlaatuinen on THL:stä Pohjois-Suomen Biopankki Borealikseen siirretty FMC-aineisto (Finnish maternity cohort), joka sisältää yli kaksi miljoonaa suomalaisilta äideiltä kerättyä raskaudenaikaista seeruminäytettä vuodesta 1983 alkaen. Suomalaistutkijoilla onkin vankka kokemus pitkistä kohorttitutkimuksista ja biopankkiaineistosta.

Norjassa ja Tanskassa on kerätty vastaavanlaiset suuret äiti-lapsikohortit 1990-luvulta lähtien. Norjan MoBa-aineistossa (Den norske mor, far og barn-undersøkelsen) on tiedot 114 500 vuosina 1999–2008 syntyneestä lapsesta ja heidän 95 000 äidistään ja 75 000 isästään (26). Tanskan kohortissa (Bedre sundhed for mor og barn-undersøgelsen) on tiedot runsaasta 101 000 vuosina 1996–2002 syntyneestä lapsesta ja heidän noin 80 000 vanhemmastaan (27).

Kohorttitutkimusten yhdistämisessä on erinäisiä hankaluuksia, mutta pohjoismaisten rekisterien yhdistämisestä on vuosikymmenien kokemus. Esimerkkejä ovat tutkimukset raskaudenaikaisen lääkealtistuksen pitkäaikaisvaikutuksista (Nordic pregnancy drug safety studies, NorPreSS), koeputkihedelmöityshoitoa saaneiden naisten ja hoidoista syntyneiden lasten terveydestä (CoNARTas – Committee of Nordic assisted reproductive technology and safety), syövän perinataalitekijöistä ja ennenaikaisena syntyneiden lasten terveydestä (Research on European children and adults born preterm) (28–31). Suuria monen vuosikymmenen tiedot kattavia yhteispohjoismaisia aineistoja tarvitaan tutkittaessa harvinaisia altisteita tai harvinaisia päätetapahtumia, kuten yllä olevat esimerkit osoittavat.

Pohjoismaissa elää 0,35 % maailman asukkaista ja syntyy 0,20 % lapsista. Laajoja syntymäkohortteja on muuallakin, erityisesti läntisen kulttuuripiirin suuren tulotason maissa. Vaikka Pohjoismaat ovat tässäkin asiassa kokoaan suurempia, kysymystä löydösten yleistettävyydestä ei voi sivuuttaa: koko maailman



KUVA 1. Vastasyntyneet jaoteltuna raskauden keston ja syntymäpainon mukaisiin ryhmiin. Pinta-alat eivät kuvaa vastasyntyneiden suhteellista osuutta eri ryhmissä. AGA, raskauden keston nähden normaali; SGA, raskauden keston nähden pieni; NBW, normaali syntymäpaino; LBW, pieni syntymäpaino; PT, ennenaikainen; T, täysiaikainen. Muokattu lähteestä (32).

mittakaavassa sikiöaikaisten altisteiden kirjo voi olla paljon laajempi. Sikiökautisen sopeutumisen pitkäaikaisvaikutusten tutkimus onkin vilkastunut myös monissa pienen ja keskitulotason maissa.

Myös isommat vastasyntyneet ovat voineet altistua sikiökaudella

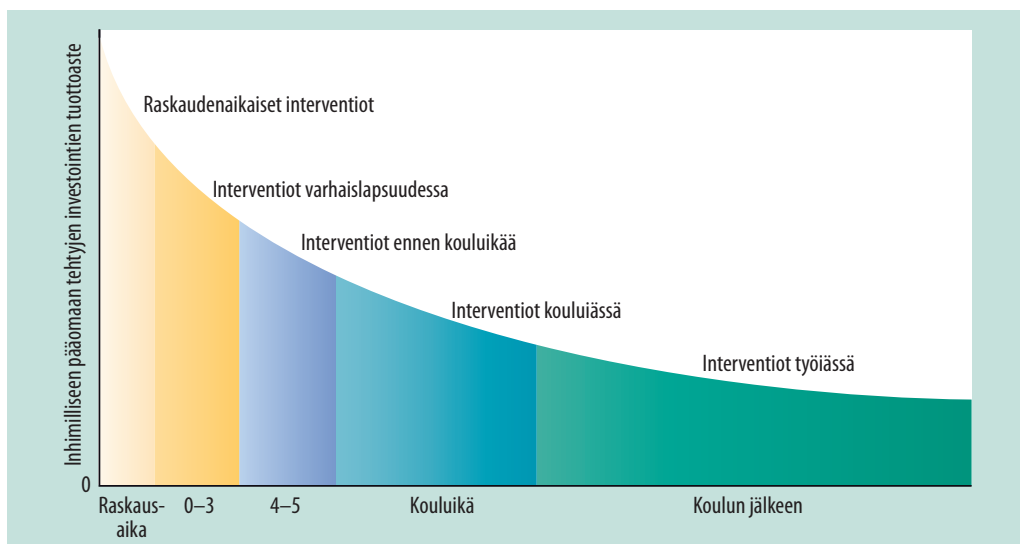
Vaikka suurin osa sikiöaikaiseen sopeutumiseen liittyvästä tutkimuksesta on tehty alle 2 500-grammaisina syntyneillä, eivät nämä lapset ole ainoita poikkeukselliselle sikiökaudelle altistuneita. Samaan joukkoon kuuluvat myös ennenaikaisena syntyneet tai sikiökautisesta kasvuhäiriöstä kärsineet, vaikka syntyisivätkin yli 2 500-grammaisina (**KUVA 1**). Maailmassa näitä lapsia syntyy vuosittain noin 35 miljoonaa (25 % kaikista lapsista). Tämä pienten ja haavoittuvaisten vastasyntyneiden joukko kohtaa aikuisiän sairastavuuden ohella ongelmia myös lapsuus- ja nuoruusiän kasvussa ja kehityksessä. Suomessa syntyi vuonna 2020 ennenaikaisesti runsaat 2 600 lasta ja alle 2 500-grammaisena vajaat 1 900 lasta (yhteensä vajaat 7 % kaikista vuonna 2020 syntyneistä).

Lääketieteellisen teknologian ja osaamisen kehittyessä pieninä syntyneistä vastasyntyneis-

tä osataan pitää yhä parempaa huolta – myös köyhissä maissa. Ennenaikaisen syntymän ja pienen syntymäpainon ehkäisy on sen sijaan polkenut pitkään paikallaan. Asian korjaamiseksi yli 60 tutkijan joukko on parhaillaan tuottamassa viiden katsausartikkelin kokoelmaa The Lancet -julkaisusarjaan (32). Vuonna 2022 julkaistavan sarjan tavoitteena on päivittää epidemiologinen ja biologinen tieto ennenaikaisuuden, sikiökautisen kasvuhäiriön ja pienen syntymäpainon mekanismeista ja yleisyydestä maailman eri osissa, arvioida systemaattisesti käytettävissä olevat ehkäisykeinot ja näin luoda pohja tehokkaille kansanterveysohjelmille, joilla pyritään turvaamaan terveen elämän edellytykset jokaiselle vastasyntyneelle.

Ehkäisy – milloin on tarpeeksi varhain?

Terveen elämän edellytysten turvaamista mahdollisimman varhaisilla ehkäisevillä toimenpiteillä on peräänkuuluttanut myös ekonomisti James Heckman, joka sai havainnoistaan taloustieteen Nobelin palkinnon vuonna 2000. Vaikka ehkäisevät toimenpiteet kannattavat kaikissa elämän vaiheissa, on Heckmanin mukaan hyöty-panossuhteen tuottoaste kuitenkin



KUVA 2. Inhimilliseen pääomaan tehtyjen investointien tuottoaste elämäntien eri vaiheissa. Muokattu lähteestä (33).

mittavin, jos toimenpiteet aloitetaan mahdollisimman varhain (**KUVA 2**) (33). Käytännössä tämä tarkoittaa interventioita, jotka aloitetaan jo sikiökaudella tai jopa ennen raskautta.

Useiden äideille suunnattujen raskaudenaikaisten ravitsemusinterventioiden on havaittu vähentävän ennen aikaista syntymää, sikiökauden kasvuhäiriötä ja vastasyntyneiden pienipainoisuutta. Tähän ryhmään kuuluvat muun muassa valkuaisaineiden ja energian anto aliravituille äideille, kalsiumin anto alueilla, joissa kalkin saanti ruuasta on vähäistä, ja monihivenainetablettien jakelu rautaa ja foolihappoa sisältävien tablettien sijaan (34). Myös jotkut äidin infektioiden hoitoon suunnatut interventiot ovat osoittautuneet tehokkaiksi pienipainoisuuden ehkäisijöiksi. Tunnetuin globaali esimerkki tästä lienee malarian ehkäisy hyttysverkkojen avulla tai estohoito sulfadoksiini-pyrimetamiinilla (35,36). Äidin raskaudenaikainen ehkäisevä hoito toistuvalla malarialääkkeen ja atsitromysiinin yhdistelmällä vähensi Malawissa ennen aikaista syntymän ja pienipainoisuuden ilmaantuvuutta jopa 40 %:lla (37). Interventio myös vähensi lasten kitukasvuisuuden (stunting) ilmaantuvuutta lapsuudessa, paransi heidän suoriutumistaan kehitystestissä viiden vuoden iässä ja mahdollisesti vähensi lasten ensimmäisen elinvuoden

kuolleisuutta (38). Nämä tulokset osoittavat, että äidin infektioiden raskaudenaikaisella hoidolla voi olla hyvinkin pitkävaikutteisia suotuisia vaikutuksia. Toisaalta suhteellisen laajakirjoisen atsitromysiinin laaja käyttö saattaisi johtaa mikrobilääkeresistenssin lisääntymiseen ja haitallisiin mikrobistomuutoksiin, joten optimaalisen infektiointervention löytäminen vaatii vielä runsaasti lisätutkimuksia.

Sikiöaika ei kuitenkaan yksinään määrää ennalta tulevaa terveyttä

Sikiöaikaisen sopeutumisen tutkimista vaikeuttaa kuitenkin pitkä aikajänne, koska osa vaikutuksista voi tulla esiin vuosien tai vuosikymmenien kuluttua. Esimerkiksi äidille uhkaavan ennen aikaisten synnytyksen yhteydessä annettava glukokortikoidihoito on osoittautunut tehokkaaksi ja kustannusvaikuttavaksi pienen keskosen ennustetta parantavaksi hoidoksi (39). Pitkäaikaishaittoja ei aiemmin ole juuri todettu, mutta seurantalutkimukset ovat olleet melko pieniä. Tuoreessa rekisteritutkimuksessa todettiin hoidolle altistuneilla lapsilla, jotka kuitenkin syntyivät täysiaikaisina, 1,5-kertainen mielenterveyden ja käyttäytymisen häiriöiden riski hoidolle altistumattomiin verrattuna (40). Siten raskaudenaikaisten hoi-

tojen hyötyjä ja haittoja on tarkoin punnittava erityisesti pohdittaessa, olisiko hoitoa laajennettava hieman ennenaikaisena syntyneisiin, joilla keskosuuteen liittyvien ongelmien riskit ovat pienempiä.

Lopuksi

Riskeistä huolimatta on muistettava, ettei sikiöaika kuitenkaan yksin määrää ennalta tulevaa

terveyttä eikä ryhmätason ilmiöistä voi tehdä yksilötasolle meneviä päätelmiä. Vuonna 1987 Suomessa ennenaikaisena tai pienipainoisena syntyneistä lapsista suurin osa oli kouluikänsä mennessä terveitä ja toisaalta suurimmalla osalla kouluiässä sairastavista lapsista sikiökausi oli ollut ongelmaton (41). Tämä tulos on tärkeä ja voi huojentaa niin lääkärin kuin monen potilaan mieltä. Joulupuurossa voi siis syödä rauhallisin mielin. ■

KATRI RÄIKKÖNEN, PsT, psykologian professori
Helsingin yliopisto

MIKA GISSLER, FT, tutkimusprofessori
THL, Turun yliopisto, Karoliininen instituutti

PER ASHORN, LT, lastentautien ja lasten infektiosairauksien erikoislääkäri, lastentautiopin professori, ylilääkäri
Tampereen yliopisto, Tays

EERO KAJANTIE, LT, lastentautien, perinnöllisyyslääketieteen ja terveydenhuollon erikoislääkäri, elämäntutkimuksen professori, tutkimuspäällikkö, lastentautiopin professori
Oulun yliopisto, THL, Norjan teknis-luonnontieteellinen yliopisto NTNU

SIDONNAISUUDET

Katri Räikkönen: Ei sidonnaisuuksia

Mika Gissler: Ei sidonnaisuuksia

Per Ashorn: Luottamustoimet (World Health Organization)

Eero Kajantie: Apuraha (Novo Nordisk Fonden), muut sidonnaisuudet (Raskaudenaikainen kohonnut verenpaine - Käypä hoito -työryhmä)

KIRJALLISUUTTA

- Lee TM, Zucker I. Vole infant development is influenced perinatally by maternal photoperiodic history. *Am J Physiol* 1988;255:R831–8.
- Lee TM, Spears N, Tuthill CR, ym. Maternal melatonin treatment influences rates of neonatal development of meadow vole pups. *Biol Reproduction* 1989;40:495–502.
- Kamakura M. Royalactin induces queen differentiation in honeybees. *Nature* 2011;26:478–83.
- Deeming DC, Ferguson MWJ. Physiological effects of incubation temperature on embryonic development in reptiles and birds. Kirjassa: Deeming DC, Ferguson MWJ, toim. Egg incubation: its effects on embryonic development in birds and reptiles. Cambridge: Cambridge University Press 1992, s. 147–71.
- Forsdahl A, Salmi H. Finskættede i Sør-Varanger kommune – I – en undersøkelse av levevilkår, kostvaner, røkevaner m.v. i en finskættet befolkningsgruppe. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1974;94:1561–5.
- Forsdahl A. Momenter til belysning av den høye dødelighet i Finnmark fylke – kan den høye dødelighet i dag være en senfølge av meget dårlige levevilkår i barne- og ungdomsalderen? *Tidsskr Nor Lægeforen* 1973;93:661–7.
- Forsdahl A. Are poor living conditions in childhood and adolescence an important risk factor for atherosclerotic heart disease? *Br J Prev Soc Med* 1977;31:91–5.
- Notkola V, Punsar S, Karvonen MJ, ym. Socio-economic conditions in childhood and mortality and morbidity caused by coronary heart disease in adulthood in rural Finland. *Soc Sci Med* 1985;21:517–23.
- The implications for training of embracing a life course approach to health. WHO 2000. https://who.int/ageing/publications/lifecourse/alc_lifecourse_training_en.pdf.
- Barker DJP, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition and ischaemic heart disease in England and Wales. 1986;1:1077–81.
- Barker DJP, Osmond C, Winter DP, ym. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* 1989;2:577–80.
- Knop MR, Geng TT, Gorny AW, 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* 2018;7:e008870.
- Barker DJ, Osmond C, Forsén TJ, ym. Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. *N Engl J Med* 2005;353:1802–9.
- Heinonen K, Eriksson JG, Kajantie E, ym. Late-preterm birth and lifetime socioeconomic attainments: the Helsinki birth cohort study. *Pediatrics* 2013;132:647–55.
- Eriksson JG. Developmental Origins of Health and Disease – from a small body size at birth to epigenetics. *Ann Med* 2016;48:456–67.
- Northern Finland birth cohorts – research program for health and well-being. Oulu: University of Oulu. <https://oulu.fi/nfbcc/>.
- LASERI - Lasten Sepelvaltimotaudin Riskitekijät -tutkimus 2013. <https://young-finnstudy.utu.fi/suomeksi.html>.
- Girchenko P, Lahti M, Tuovinen S, ym. Cohort profile: prediction and prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction (PREDO) study. *Int J Epidemiol* 2017;46:1380–1g.
- Keikkala E, Mustaniemi S, Koivunen S, ym. Cohort profile: the Finnish gestational diabetes (FinnGeDi) study. *Int J Epidemiol* 2020;49:762–3g.
- Pikkukosken terveys aikuisiässä (Pikkuk-K). Helsinki: Terveysten ja hyvinvoinnin laitos 18.10.2021. <https://thl.fi/fi/tutkimus-ja-kehittaminen/tutkimukset-ja-hankkeet/pikkukosken-terveys-aikuisiassa-pikkuk-k->.
- Ennenaikainen syntymä, raskaus ja lapsen terveys aikuisiässä (ESTER). Helsinki: Terveysten ja hyvinvoinnin laitos 5.2.2021. <https://thl.fi/fi/tutkimus-ja-kehittaminen/tutkimukset-ja-hankkeet/ennenaikainen-syntyma-raskaus-ja-lapsen-terveys-aikuisiassa-ester->.
- Hovi P, Andersson S, Eriksson JG, ym.

- Glucose regulation in young adults with very low birth weight. *N Engl J Med* 2007;356:2053–63.
23. Isohanni M, Miettinen J, Mäki P, ym. Risk factors for schizophrenia. Follow-up data from the Northern Finland 1966 birth cohort study. *World Psychiatry* 2006;5:68–171.
 24. Räikkönen K, Pesonen AK, Heinonen K, ym. Depression in young adults with very low birth weight: the Helsinki study of very low birth weight adults. *Arch Gen Psych* 2008;65:290–6.
 25. Sucksdorff M, Lehtonen L, Chudal R, ym. Preterm birth and poor fetal growth as risk factors of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2015;136:e599–608.
 26. Norwegian mother, father and child cohort study (MoBa). Oslo: Norwegian Institute of Public Health. <https://fhi.no/en/studies/moba/>.
 27. About the DNBC. Copenhagen: Statens Serum Institut. 20.11.2020. <https://dnbc.dk/about-the-dnbc>
 28. Epidemiologiske studier av legemiddelbruk med spesielt fokus på sikkerhet av legemiddelbruk i tilknytning til svangerskap og hos barn/unge. Oslo: Direktoratet for IKT og fellestjenester i høyere utdanning og forskning. <https://app.cristin.no/projects/show.jsf?id=602188>.
 29. Opdahl S, Aaris Henningsen AK, Bergh C, ym. Data resource profile: the committee of Nordic assisted reproductive technology and safety (CoNARTaS) cohort. *Int J Epidemiol* 2019;49:365–72.
 30. Troisi R, Toft Sørensen H, Grotmol T, ym. Pregnancy complications and subsequent breast cancer risk in the mother: a Nordic population-based case-control study. *Int J Cancer* 2018;143:1904–13.
 31. Project summary. RECAP preterm 2021. <https://recap-preterm.eu/about-recap-preterm/project-summary/>.
 32. Ashorn P, Black RE, Lawn JE, ym. The small vulnerable newborn series: science for a healthy start. *Lancet* 2020;396:743–5.
 33. Heckman JJ, Mosso S. The economics of human development and social mobility *Ann Rev Econom* 2014;6:689–733.
 34. Keats EC, Das JK, Salam RA, ym. Effective interventions to address maternal and child malnutrition: an update of the evidence. *Lancet Child Adolesc Health* 2021;5:367–84.
 35. Gamble C, Ekwaru PJ, Garner P, ym. Insecticide-treated nets for the prevention of malaria in pregnancy: a systematic review of randomised controlled trials. *PLoS Medicine* 2007;4:e107.
 36. Desai M, Hill J, Fernandes S, ym. Prevention of malaria in pregnancy. *Lancet Infect Dis* 2018;18:e119–32.
 37. Luntamo M, Kulmala T, Mbewe B, ym. Effect of repeated treatment of pregnant women with sulfadoxine-pyrimethamine and azithromycin on preterm delivery in Malawi: a randomized controlled trial. *Am J Trop Med Hyg* 2010;83:1212–20.
 38. Hallamaa L, Cheung YB, Maleta K, ym. Child health outcomes after presumptive infection treatment in pregnant women: a randomized trial. *Pediatrics* 2018;141:e20172459.
 39. McGoldrick E, Stewart F, Parker R, ym. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;25:CD004454.
 40. Räikkönen K, Gissler M, Kajantie E. Associations between maternal antenatal corticosteroid treatment and mental and behavioral disorders in children. *JAMA* 2020;323:1924–33.
 41. Gissler M, Järvelin MR, Louhiala P, ym. Can children's health be predicted by perinatal health? *Int J Epidemiol* 1999;28:276–80.