

Laura Ollila, Leena Norvio ja Milla Rosengård-Bärlund

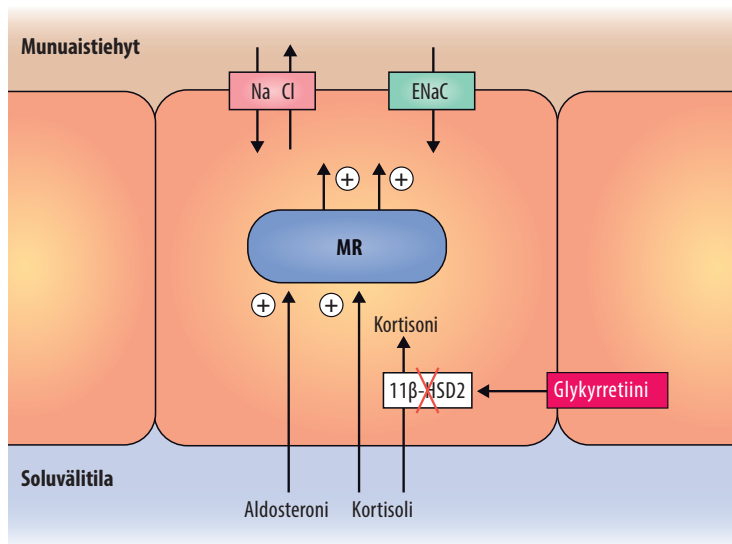
Lakritsioireyhtymä

Lakritsituotteiden sisältämän glykyrritsiinin aktiivinen aineenvaihduntatuote glykyrretiinihappo estää 11-beeta-hydroksisteroididehydrogenaasi (11 β -HSD2) -entsyymiä, joka inaktivoi kortisolia kortisoniksi. Entsyymien toiminnan estymisestä seuraa lisääntynyt mineralokortikoidivaikutus, jonka tärkeimmät ilmentymät ovat hypokalemia ja kohonnut verenpaine. Lakritsioireyhtymän selvittelyssä keskeistä on anamneesi. Lakritsioireyhtymässä sekä reniini- että aldosteronipitoisuudet ovat pieniä. Lakritsin epäsuorat vaikutukset voivat kestää jopa viikkojen ajan ja johtaa hengenvaarallisiin rytmihäiriöihin. Hoidossa kaliumpitoisuuden tiivis seuranta on välttämätöntä. Herkkyys lakritsin vaikutuksille on yksilöllistä, eikä varmuudella turvallista lakritsimäärää ruokavaliossa voitane määrittää.

Suomalaiset syövät runsaasti makeisia, joista suosituimpien joukossa ovat erilaiset lakritsiuutetta sisältävät lakritsituotteet ja salmiakkimakeiset (S-ryhmän julkinen tiedonanto). Lakritsi sisältää glykyrritsiiniä, jonka aktiivinen aineenvaihduntatuote on glykyrretiinihappo (glycyrrhetic acid) ja jonka määrä lakritsituotteissa voi vaihdella merkittävästikin (1). Lakritsia ja glykyrritsiiniä on toisaalta monissa muissakin tuotteissa, esimerkiksi erilaisissa maustetuissa tee- tai haudukejuomissa, purukumeissa, yskänlääkkeissä ja luontaistuotteissa (2).

Lakritsin verenpainetta nostava sekä veren kaliumpitoisuutta pienentävä vaikutus on tunnettu pitkään. Aiemmin vaikutusmekanismin ajateltiin välittyvän suoraan glykyrretiinihapon sitoutumisella mineralokortikoidireseptoriin. Sittenkin tärkeämmäksi mekanismiksi on ymmärretty glykyrretiinihapon ja muiden glykyrritsiiniaineenvaihduntatuotteiden estovaikutus tyyppin 2 11 β -HSD2-entsyymiin, joka ilmentyy aldosteronin kohdekudoksissa, kuten distaalissa nefronissa, ja metaboloii kortisolia kortisoniksi (3).

Koska kortisoli sitoutuu mineralokortikoi-



KUVA 1. Glykyrretiinihapon vaikutus kortisoliaineenvaihduntaan nefronissa (18,19). Se estää 11-beetahydroksisteroididehydrogenaasi 2-entsyymien (11 β -HSD2) toimintaa ja kortisolin inaktivoitumista kortisoniksi, mikä aiheuttaa lisääntyneen mineralokortikoidivaikutuksen ja natriumin soluunoton lisääntymisen. Yksinkertaistuksen vuoksi Na-Cl-yhteiskuljettajaproteiini sekä epiteliaalinen natriumkanava (ENaC) on piirretty samaan kuvaan.

MR=mineralokortikoidireseptori

TAULUKKO. Potilaiden laboratorioarvojen pitoisuudet lähtötilanteessa ja seurannan aikana lakritsituotteiden nauttimisen lopettamisen jälkeen.

Tutkimus	Viiteväli	Potilas 1	Potilas 2	Potilas 3	Potilas 4
Kalium ¹ lähtötilanteessa, mmol/l	3,3–4,9	1,6	2,3	2,3	2,8
Aldosteroni ² lähtötilanteessa, pmol/l	< 520	< 60	< 60	< 30	< 60
Aldosteroni ² seurantamittaus, pmol/l	< 520	146	175	87	65
Reniini ¹ lähtötilanteessa, mU/l	4,4–46,1	0,7	0,8	< 0,5	0,9
Reniini ¹ seurantamittaus, mU/l	4,4–46,1	51	77	386	25

¹Pitoisuus plasmassa

²Pitoisuus seerumissa

direseptoriin samalla affiniteetilla kuin aldosteroni, aiheutuu entsyymitoiminnan estymisestä mineralokortikoidien näennäinen ylimäärä (apparent mineralocorticoid excess) eli välillinen mineralokortikoidivaikutuksen lisääntyminen (4–6). Tässä ”pseudoaldosteronismissa” nestettä ja natriumia retentoituu ja kaliumia erittyy virtsaan tavallista enemmän, mutta aldosteronipitoisuus on hyvin pieni tai mittaamattomissa (7).

Lakritsin verenpainetta nostavan vaikutuksen taustalla on nesteretention lisäksi äärisverenkierron vastuksen sekä valtimoiden jäykkyyden lisääntyminen (8). **KUVASSA 1** esitetään yksinkertaistetusti glykyrretiinihapon vaikutus kortisoliaineenvaihduntaan nefronissa. Esittelemme neljä potilasta, joilla lakritsin käyttö johdatti hankaliin ja jopa henkeä uhkaaviin klinisiin seurauksiin. **TAULUKOSSA** esitetään potilaiden laboratoriotuloksia lähtötilanteessa sekä myöhemmin seurannassa.

Omat potilaat

POTILAS 1. Noin 50-vuotiaalla miehellä oli taustalla tyypin 2 diabetes sekä CPAP-hoitoinen uniapnea. Rutiiniverikokeissa todettiin hyvin pieni plasman kaliumpitoisuus, 1,6 mmol/l, ja mies ohjattiin sairaalapäivystykseen. Jo muutamaa vuotta aikaisemmin hänellä oli ollut ohimenevää hypokalemiaa, pienimmillään plasman kaliumpitoisuus oli 2,1 mmol/l. Tuolloin syyksi oli epäilty glukokortikoidikuuria ja diureettilääkitystä. Väliillä kaliumpitoisuus oli ollut täysin normaali ilman kaliumkorvaushoitoa.

Sairaalassa hypokalemiaa korjattiin suonensisäisesti ja suun kautta. Verikaasuanalyysissa todettiin metabolinen alkaloosi. Parin päivän kuluttua aloitettiin spironolaktonilääkitys, joka kuitenkin jouduttiin lopettamaan suurten virtsamäärien vuoksi. Runsaan diureesin vuoksi heräsi diabetes insipidus -epäily, johon aloitettiin des-

mopressiinilääkitys. Sen myötä virtsamäärä väheni huomattavasti.

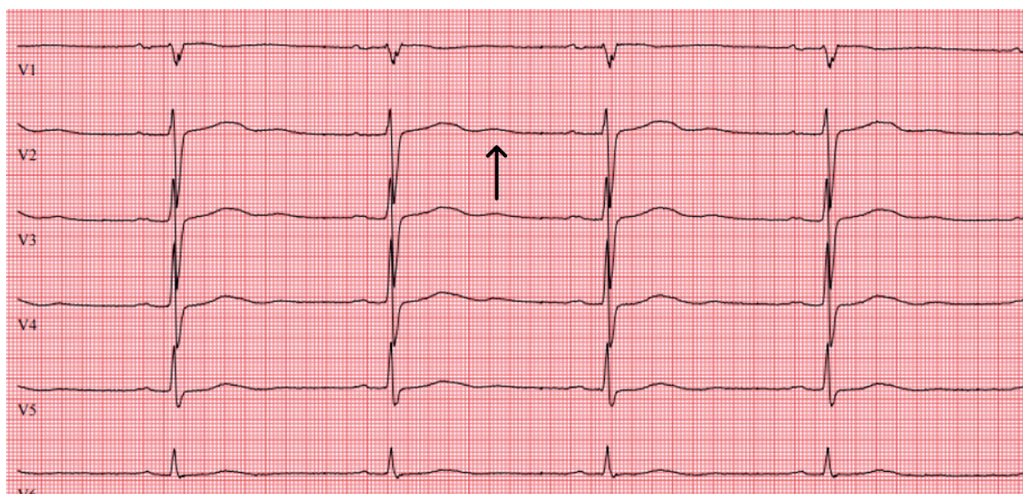
Hypokalemian etiologisissa selvityksissä deksametasonikokeen tulos oli normaali ja seerumin reniini- ja aldosteronipitoisuudet olivat pienet. Kävi ilmi, että potilas oli tätä ennen noin puolen vuoden ajan syönyt joka perjantai yhden pussillisen salmiakkimakeisia sekä lisäksi päivittäin pari pientä palasta lakritsia. Osastohoito ja runsas kaliumlisien tarve kesti kaksi viikkoa. Seurannassa verenpaine normalisoitui, ja kaliumlisä päästiin lopettamaan alle kaksi viikkoa kotiutumisen jälkeen. Pieniannoksista desmopressiinilääkitystä jatkettiin useiden kuukausien ajan, mutta seurannassa virtsamäärät normalisoituivat ja desmopressiini päästiin lopettamaan. Tutkimusten perusteella diabetes insipidus voitiin sulkea pois. Hypokalemia katsottiin ohimenevän polyurian selitykseksi.

POTILAS 2. Noin 70-vuotiaalla naisella ei ollut tiedossa sairauksia eikä säännöllisiä lääkityksiä. Hän haikautui terveysasemalle tutkimuksiin ajoittaisten tuskatuntemusten, huimauksen ja satunnaismittauksessa havaitsemansa korkean verenpainelukeman, 190/99 mmHg, vuoksi. Hän oli tätä ennen syönyt kahden päivän aikana kaksi pakkausta lakritsijäätelöä.

Laboratoriotutkimuksissa todettiin plasman pieni kaliumpitoisuus, 2,3 mmol/l, ja hänet ohjattiin sairaalapäivystykseen. Päivystyksessä otetussa EKG:ssä todettiin U-aalto rintakytkennöissä (**KUVA 2**). Hypokalemiaa hoidettiin suonensisäisesti ja suun kautta annetulla kaliumlisällä. Kaliumpitoisuuden suurennuttua viitevälin vähimmäismäärään potilas kotiutettiin kaliumkorvauksen (6 g/vrk) ja verenpainelääkityksen, angiotensiinireseptorin (ATR) salpaajan ja kalsiumin estäjän turvin.

Potilas lähetettiin jatkoarvioon endokrinologian poliklinikkaan. Kuukauden kuluttua verenpaineet olivat tavoitteiden mukaiset, verenpainelääkitys päästiin lopettamaan ja kaliumkorvauksen määrää vähentämään. Parin kuukauden kuluttua myös kaliumkorvaus lopetettiin.

POTILAS 3. Noin 50-vuotiaalla naisella oli astma-, verenpaine- ja mielialalääkitykset. Verenpainelääkityksenä oli ATR-salpaajan ja tiatsididiureetin yhdistelmä. Taustalla oli useampia vatsan alueen leikkauksia. Taha-



KUVA 2. Potilaan 2 päivystys-EKG:ssä nähdään U-aalto rintakytkennoissä (nuoli).

tonta laihdumista oli selvitelty aiemmin muun muassa paksusuolen tähytyksellä, josta oli kuitenkin jo noin kuukausi aikaa. Selitystä painon vähenemiselle ei ollut löytynyt, ja painon vakiinnuttua oli jääty seurantalinjalle. Lihasten nykimisen vuoksi potilas oli ollut myös neurologin arvioissa, mutta neurologiseen sairauteen viittaavaa ei ollut todettu.

Potilas soitti ambulanssin huonovointisuuden vuoksi. Ensihoidon ollessa jo paikalla potilaalle ilmaantui rytmihäiriötuntemus, jonka aikana monitorilla nähtiin aluksi kammiobigeminia, jota seurasi kammiövärinä. Potilas defibrilloitiin kahdesti, ja häntä lääkittiin amiodaronilla. Sinusrytmi saavutettiin.

Sairaalassa todettiin vaikea hypokalemia, 2,4 mmol/l, ja verikaasuanalyysissa metabolinen alkaloosi. Hypokalemiaa korjattiin alkuun suonensisäisesti. Potilas oli myös hypertensiivinen. Aiemmissa laboratoriotutkimuksissa vuosien varrella plasman kaliumpitoisuus oli yleensä ollut viitealueella, mutta toistuvasti myös viitealueen alapuolella. Sepelvaltimoiden tietokonetomografiassa (TT) ei todettu sepelvaltimotautiin viittaavaa, eikä sydämen magneettikuvauksessa havaittu poikkeavuuksia lievää kammiodilataatiota lukuun ottamatta.

Hypokalemian selvittelyissä todettiin pienet seerumin reniini- ja aldosteronipitoisuudet. Hypokalemian korjausta jatkettiin suun kautta otettavilla kaliumlisillä ja spironolaktonilla. Kävi ilmi, että potilas oli ennen vaikeaa hypokalemiaa syönyt lakritsia noin kerran viikossa yhdestä kahteen pientä lakritsipatukkaa kerrallaan.

Diureettilääkitys lopetettiin, ATR-salpaajan oheen aloitettiin kalsiumkanavan salpaaja ja spironolaktoni sekä pieniannoksinen beetasalpaaja lähinnä lisälyöntisyyden estoon. Potilas lopetti mustien makeisten syömisen kokonaan. Muutamassa kuukaudessa kaliumlisä lopeteltiin pikkuhiljaa, ja paria kuukautta myöhemmin myös spironolaktoni päästiin lopettamaan. Kalsiumka-

navan salpaajakin jätettiin sittemmin lääkityksestä pois. Seurannassa kaliumarvot pysyivät normaaleina.

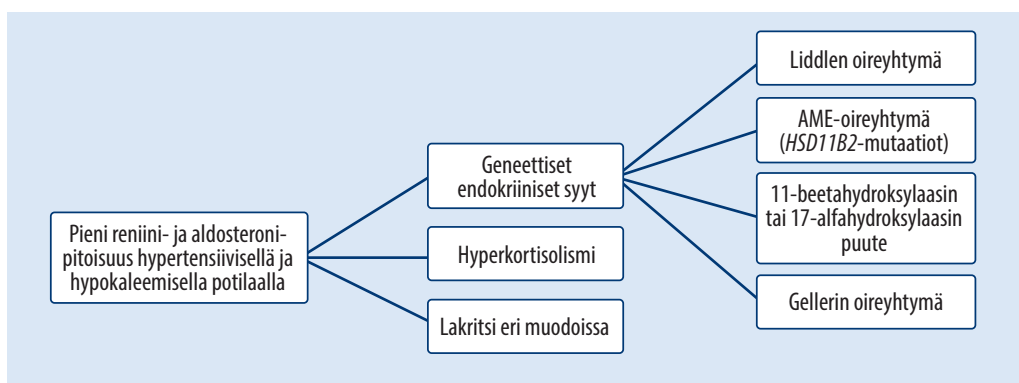
POTILAS 4. Noin 50-vuotiaalla naisella oli tiedossa hyperkolesterolemia sekä migreenitaipumus. Noin kuukautta aiemmin oli alkanut tulla rytmihäiriötuntemuksia, ja verenpainetaso oli aiemmasta selvästi noussut, jopa lukemaan 170/110 mmHg. Verenpainetta oli alettu hoitaa ATR- ja beetasalpaajalääkityksillä.

Potilas hakeutui päivystyspoliklinikkaan huonovointisuuden ja heikotuksen vuoksi. Päivystyksessä todettiin lievä hypokalemia, 3,2 mmol/l, sekä korkea verenpaine, 172/84 mmHg. Muutamaa päivää myöhemmin potilas palasi päivystykseen samankaltaisen oirekuvan vuoksi. Laboratoriotutkimuksissa plasman kaliumpitoisuus oli 2,8 mmol/l ja verenpaine 172/94 mmHg, muut arvot olivat normaalirajoissa. Sydämen kaikukuvauksessa todettiin normaali systolinen ja diastolinen toiminta. Myöhemmin rasituskokeessa todettiin hyvä suorituskyky, ja sepelvaltimoiden TT:ssä havaittiin vain vähäisiä ateroskleroosimuutoksia.

Hyperaldosteronismiajatuksen myötä aloitettiin spironolaktonilääkitys ennen reniini- ja aldosteronikoiden valmistumista. Niissä pitoisuudet osoittautuivat kuitenkin pieniksi, ja kävi ilmi, että potilas käytti vaihtelevia salmiakkimääriä säännöllisesti. Mustien makeisten pois jättämisen jälkeen verenpaineet normalisoituivat ja lääkitykset päästiin lopettamaan kokonaan. Myös vuosia vaivannut migreenitaipumus helpotti, ja seurannassa reniini- ja aldosteroniarvot normalisoituivat.

Pohdinta

Tilanteessa, jossa korkeaan verenpaineeseen liittyy hypokalemia, tulisi pysähtyä pohtimaan, onko taustalla muutakin kuin itsenäinen ko-



KUVA 3. Erotusdiagnostiset vaihtoehdot, kun hypokalemia ja kohonnut verenpaine esiintyvät yhdessä tilanteessa, jossa sekä reniini- että aldosteronipitoisuus on pieni (11,12).

AME = näennäinen mineralokortikoidiylimäärä (apparent mineralocorticoid excess)

honnut verenpaine. Suomalaisväestössä lakritsin käyttö on yleistä, ja se voi johtaa ajoittaiseen verenpaineen nousuun ja hypokalemiaan. Lakritsioireyhtymän selvittelyssä luotettavan anamneesin saaminen on välillä vaativaa, mutta erittäin keskeistä. Mustien karamellien lisäksi on hyvä muistaa muut mahdollisesti lakritsijuurta sisältävät aineet, kuten yskänlääkkeet, nikotiinituotteet, purukumit ja juomat. Jos tilanne ei selviä pelkällä anamneesilla, on aiheellista tutkia seerumin reniini- ja aldosteronipitoisuudet.

Määrityksiä pyydettyäessä ja tulkittaessa on huomioitava, että monet lääkeaineet vaikuttavat niihin (9). Yleisin erotusdiagnostinen hypokalemian ja kohonneen verenpaineen syy lienee hyperaldosteronismi, jossa aldosteronipitoisuus on suuri ja reniinipitoisuus pieni (10). **KUVASSA 3** esitellään harvinaisia erotusdiagnostisia vaihtoehtoja tilanteessa, jossa sekä reniini- että aldosteronipitoisuus on pieni kuten lakritsioireyhtymässä.

Geneettisiin endokriinisiin oireyhtymiin liittyy yleensä vakava oirekuva, joka todetaan usein jo lapsuudessa, mutta esimerkiksi Liddlen oireyhtymän diagnoosi voi joskus viivästyä aikuisuuteen. Myös Gellerin oireyhtymä, jonka aiheuttaa mineralokortikoidireseptorin gain-of-function- eli toiminnanlisäysmutaatio, saatetaan joskus todeta vasta aikuisena esimerkiksi voimakkaan raskaudenaikaisen verenpaineen nousun taustalta (11,12). Käytännön työssä oikeille jäljille voi johtaa lakritsin käytön

vaihteluun liittyvä hypokalemian flukтуаatio lakritsioireyhtymässä. Epäselvissä tapauksissa voidaan tutkia vuorokausivirtsasta kortisolin ja kortisonin erityksen suhde (dU-Kli/Kni), sillä lakritsin aiheuttaman 11 β -HSD2:n aktiivisuuden väheneminen suurentaa kortisolin suhdetta kortisoniin ja näiden aineenvaihduntatuotteisiin.

Esittelemillemme potilastapauksille yhteistä olivat vaikea hypokalemia ja hypertensio, joiden taustalta paljastui lakritsin syönti. Mustien karamellien pois jättäminen normalisoi potilaiden 2 ja 4 verenpaineet kokonaan. Myös potilasta 4 vuosia vaivanneet toistuvat migreenit jäivät pois. Potilaan 3 hypokalemia johti toistuvaan kammiovärinäin, josta hän kaikkein onneksi kuitenkin toipui.

Lakritsituotteiden käyttömäärän ja keston on todettu korreloivan pseudoaldosteronismin riskiin (13,14). Kuvaamissamme tapauksissa lakritsin käyttö ei kuitenkaan aina ollut erityisen runsasta, mikä herätti ajatuksen siitä, että herkkyys lakritsin aiheuttamille hormonaalisille vaikutuksille on hyvin yksilöllistä. Yksi mahdollinen selitys vaihtelevalla lakritsivaikutukselle on ummetus: glykyrritsiini metaboloituu suolistobakteerien vaikutuksesta aktiiviseksi glykyrretiinihapoksi, jolloin pidempi vaikutusaika suolessa johtaa suurempaan glykyrretiinihappopitoisuuteen veressä (15).

Toinen lakritsivaikutuksen vaihtelua selittävä tekijä on glykyrritsiiniaineenvaihduntatuot-

teiden sitoutuminen albumiiniin, minkä vuoksi hypoalbuminemiassa pseudoaldosteronismia aiheuttavia aktiivisia aineenvaihduntatuotteita on enemmän saatavilla (16). Muita mahdollisia pseudoaldosteronismin oirekuvaan vaikuttavia tekijöitä voivat olla muun muassa ikä, naissukupuoli ja lääkitysten, kuten diureettien, käyttö (5). Toisaalta lakritsituotteet voivat sisältää hyvin vaihtelevan määrän glykyrritsiiniä, mikä voi osaltaan selittää eroja lakritsivaikutuksessa (1).

Kuvaamiemme potilastapausten valossa lakritsin aiheuttaman vaikean hypokalemian suonensisäinen korjaus näyttää vaativan useita päiviä ja korvaushoito suun kautta jopa viikkoja, eikä varmuudella turvallista rajaa glykyrritsiinin saannille voitane määrittää.

Lopuksi

Lakritsin käyttö eri muodoissa on Suomessa hyvin yleistä. Lakritsi voi johtaa jo yllättävän pieninä määrinä nautittuna merkittävään hypokalemiaan, joka voi pahimmillaan aiheuttaa pahanlaatuisen rytmihäiriön. Mikä ikävintä, yksilön herkkyyttä vakaville glykyrritsiinin haittoille on käytännössä mahdotonta ennustaa, ja vaikutus voi kestää jopa useiden viikkojen ajan. Lakritsin aiheuttamaa hypokalemiata hoidettaessa on tärkeää muistaa, että vaikutus on

voimakkuudestaan huolimatta ohimenevä, joten potilaat tarvitsevat tiivistä seurantaan laboratoriotutkimuksineen. Lakritsijuurta sisältäviä tuotteita myydään myös terveyttä edistävinä, mikä johtuu muun muassa sen vaikutuksista ruuansulatuskanavan sekä hengityselimistön toimintaan (17). Herääkin kysymys, tulisiko lakritsituotteissa olla varoitus mahdollisista terveydelle vahingollisista vaikutuksista. ■

LAURA OLLILA, LT, sisätautien erikoislääkäri
Haartmanin sairaala, HUS

LEENA NORVIO, sisätautien ja endokrinologian erikoislääkäri
Hyvinkään sairaala, HUS

MILLA ROSENGÅRD-BÄRLUND, LKT, sisätautien ja endokrinologian erikoislääkäri
Meilahden sairaala, endokrinologia, HUS Vatsakeskus ja Helsingin yliopisto

VASTUUTOIMITTAJA
Niina Matikainen

SIDONNAISUUDET

Laura Ollila: Ei sidonnaisuuksia

Leena Norvio: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Novo Nordisk Farma Oy, Medtronic Finland Oy, Astra Zeneca), muut sidonnaisuudet (Orion osakeomistus)

Milla Rosengård-Bärlund: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Sanofi-Aventis, Eli Lilly, Novo Nordisk, Boehringer Ingelheim, Sandoz, Astra, Orion, Terveystalo, Ipsen, GSK), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Eli Lilly, Novo Nordisk, Sanofi-Aventis, Novartis, Amgen, Ipsen), luottamustoimet (Lääkäriliiton valtuuskunnan jäsen 2016–2019, Diabetesliiton lääkärineuvosto 2017–2023, Endokrinologiyhdistyksen hallituksen jäsen 2020 alkaen, Suomen lihavuuslääkäriry:n hallituksen varapuheenjohtaja 2020 alkaen)

KIRJALLISUUTTA

1. Sigurjónsdóttir HA, Franzson L, Manhem K, ym. Liquorice-induced rise in blood pressure: a linear dose-response relationship. *J Hum Hypertens* 2001;15:549–52.
2. Omar HR, Komarova I, El-Ghoniemi M, ym. Licorice abuse: time to send a warning message. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2012;3:125–38.
3. Chapman K, Holmes M, Seckl J. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenases: intracellular gate-keepers of tissue glucocorticoid action. *Physiol Rev* 2013;93:1139–206.
4. Ulmann A, Menard J, Corvol P, ym. Binding of glycyrrhetic acid to kidney mineralocorticoid and glucocorticoid receptors. *Endocrinology* 1975;97:46–51.
5. Yoshino T, Shimada S, Homma M, ym. Clinical risk factors of licorice-induced pseudoaldosteronism based on glycyrrhizin-metabolite concentrations: a narrative review. *Front Nutr* 2021;8:719197.
6. Stewart PM, Wallace AM, Valentino R, ym. Mineralocorticoid activity of liquorice: 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency comes of age. *Lancet* 1987;2:821–4.
7. Farese RV Jr, Biglieri EG, Shackleton CH, ym. Licorice-induced hypermineralocorticoidism. *N Engl J Med* 1991;325:1223–7.
8. Hautaniemi EJ, Tahvanainen AM, Koskela JK, ym. Voluntary liquorice ingestion increases blood pressure by increased volume load, elevated peripheral arterial resistance, and decreased aortic compliance. *Sci Rep* 2017;7:10947.
9. Alnazer RM, Veldhuizen GP, Kroon AA, ym. The effect of medication on the aldosterone-to-renin ratio. A critical review of the literature. *J Clin Hypertens* 2021;23:208–14.
10. Reincke M, Bancos I, Mulatero, ym. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9:876–92.
11. Kardalas E, Paschou SA, Anagnostis P, ym. Hypokalemia: a clinical update. *Endocr Connect* 2018;7:R135–46.
12. Sabbadin C, Armanini D. Syndromes that mimic an excess of mineralocorticoids. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2016;23:231–5.
13. Mantani N, Oka H, Sahashi Y, ym. Relationship between incidence of pseudoaldosteronism and daily dose of glycyrrhiza: review of the literature. *Kampo Medicine* 2015;66:197–202.
14. Ishida T, Kawada K, Morisawa S, ym. Risk factors for pseudoaldosteronism with yokukansan use: analysis using the Japanese adverse drug report (JADER) database. *Biol Pharm Bull* 2020;43:1570–6.
15. Ploeger B, Mensinga T, Sips A, ym. A human physiologically-based model for glycyrrhizic acid, a compound subject to presystemic metabolism and enterohepatic cycling. *Pharm Res* 2000;17:1516–25.
16. Koga K, Tomoyama M, Ohyanagi K, ym. Pharmacokinetics of glycyrrhizin in normal and albumin-deficient rats. *Biopharm Drug Dispos* 2008;29:373–81.
17. Deutch MR, Grimm D, Wehland M, ym. Bioactive candy: effects of licorice on the cardiovascular system. *Foods* 2019;8:495.
18. Vaura F, Niiranen T. Verenpainetaudin geneettinen tausta. *Duodecim* 2022;138:1712–9.
19. Ahn S-Y, Gupta C. Genetic programming of hypertension. *Front Pediatr* 2018;5:285.