

Metaboliska och antropometriska skillnader hos pre-eclamptiska respektive icke pre-eclamptiska mödrar samt deras barn

Jenny Lindholm
Medicine kandidat

Helsingfors 24.8.2020

Avhandling

jenny.lindholm@helsinki.fi

Handledare: Docent Taisto Sarkola och docent Tiina Jääskeläinen

HELSINGFORS UNIVERSITET

Medicinska fakulteten

HELSINGIN YLIOPISTO - HELSINGFORS UNIVERSITET

Tiedekunta – Fakultet – Faculty Medicinska fakulteten		Laitos - Institution – Department Clinicum, Nya barnsjukhuset	
Tekijä – Författare – Author Jenny Kristina Johanna Lindholm			
Työn nimi – Arbetets titel – Title Metaboliska och antropometriska skillnader hos pre-eklamptiska respektive icke pre-eklamptiska mödrar samt deras barn			
Oppiaine – Läroämne – Subject Pediatrik			
Työn laji – Arbetets art – Level Fördjupade studier	Aika – Datum – Month and year 24.8.2020	Sivumäärä – Sidoantal – Number of pages 27	
Tiivistelmä – Referat – Abstract <p>Bakgrund: Pre-eklamptisi har i tidigare forskning påvisats öka risken för hjärt- och kärlsjukdomar efter graviditeten. Även hos barnet finns det en risk för högre blodtryck redan i barndomen samt en ökad risk för övriga kardiovaskulära riskfaktorer såsom förhöjt body mass index. Målet med denna studie är att undersöka metaboliska och antropometriska skillnader mellan pre-eklamptiska respektive icke pre-eklamptiska mödrar samt deras barn i 10-årsåldern.</p> <p>Metoder: Bakgrundsinformation samt klinisk data har i en pilotstudie samlats in från 45 familjer (mamma, pappa och barn). Familjerna är antingen pre-eklamptiska (undersökningsgrupp) eller icke pre-eklamptiska (kontrollgrupp). Vi undersökte om det fanns skillnader i olika metaboliska och antropometriska faktorer mellan de båda grupperna, främst med avseende på barnen.</p> <p>Resultat: Inga betydande skillnader i de prepubertala barnens blodtryck mellan de båda grupperna kunde påvisas. De pre-eklamptiska barnen var överlag mindre till kroppsstorleken än de icke pre-eklamptiska barnen. De pre-eklamptiska mödrarna hade högre blodtryck, fettprocent, midjemått och BMI än de icke pre-eklamptiska.</p> <p>Konklusion: Pilotstudien visade inga tydliga skillnader i prepubertala barns blodtryck med avseende på pre-eklamptisi, men de pre-eklamptiska barnen var mindre till kroppsstorleken än de icke pre-eklamptiska barnen. Pre-eklamptiska mödrar hade en högre kardiovaskulär riskprofil som potentiellt kan påverka barnens kardiovaskulära risk på längre sikt då forskning visat att moderns förhöjda blodtryck under graviditeten kan påverka barnets blodtryck.</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords Pre-eklamptisi, blodtryck, kardiovaskulära riskfaktorer			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited Helda			
Muita tietoja – Övriga uppgifter – Additional information			

Innehållsförteckning

1 Inledning	4
2 Litteraturöversikt.....	5
2.1 Definition och symptom på pre-eklampsi	5
2.2 Orsaker till pre-eklampsi	6
2.3 Följder och komplikationer av pre-eklampsi	7
2.4 Behandling av pre-eklampsi.....	8
3 Avhandlingens målsättning	8
4 Material och metoder	8
4.1 Sampel.....	8
4.2 Bakgrundsinformation och kliniska parametrar	9
4.3 Data-analys.....	10
5 Resultat.....	11
5.1 Information om barnen.....	11
5.2 Information om föräldrarna	13
5.3 Kliniska mätningar av barnen	14
5.4 Kliniska mätningar av föräldrarna.....	16
5.5 Sambandet mellan mödrarnas och barnens blodtryck.....	18
6 Diskussion	19
Källor.....	22

1 Inledning

Pre-eklampsi förekommer i 2-8% av graviditeter (1). Typiskt för pre-eklampsi är att modern under graviditeten drabbas av hypertension (över 140/90 mmHg) och proteinuri (2). Det har konstaterats att kvinnor som drabbas av pre-eklampsi under graviditeten har en ökad risk för hjärt- och kärlsjukdomar senare i livet (3,4). Högt blodtryck, dyslipidemi, diabetes och subklinisk ateroskleros uppkommer tidigare hos kvinnor som drabbats av pre-eklampsi (5). Andra välkända riskfaktorer för hjärt- och kärlsjukdomar såsom rökning, diabetes och förhöjt body mass index (BMI) i samband med pre-eklampsi hos mamman ökar ytterligare risken för progressionen av hjärt- och kärlsjukdomar (6). Forskning tyder även på att barn vars mamma haft pre-eklampsi under graviditeten eventuellt har en ökad risk för hjärt- och kärlsjukdomar senare i livet (7) och att dessa barn redan under barndomen har högre blodtryck än de barn som fötts från icke-eklamptiska graviditeter (8). Tidigare forskning har inte visat samband mellan pre-eklampsi och förhöjda insulin-, glukos- och lipidvärden hos barnen (9). Däremot har samband mellan pre-eklampsi och förhöjt diastoliskt och systoliskt blodtryck samt förhöjt BMI hos barnen har påvisats (7).

Denna studie innefattar barn i åldern 8-11 år vars mammor undersökts på grund av pre-eklampsi under graviditeten. Studien ingår i FINNCARE-projektet som påbörjades år 2019.

Målet med denna studie är att undersöka om barn födda ur pre-eklamptiska graviditeter skiljer sig från barn vars mamma inte haft pre-eklampsi under graviditeten. Analysen innefattar olika metaboliska samt antropometriska faktorer hos mammorna och barnen. Frågan är också huruvida det finns ett samband mellan ett förhöjt blodtryck hos mamman och ett förhöjt blodtryck hos barnet.

2 Litteraturöversikt

2.1 Definition och symptom på pre-eklampsi

Pre-eklampsi är ett tillstånd som drabbar 2-8% av alla graviditeter i världen (1). Pre-eklampsi är en viktig orsak till prenatal och maternal morbiditet och mortalitet i världen. Man räknar med att det varje år avlider 50 000-60 000 mödrar och deras barn till följd av pre-eklampsi, speciellt många av dessa i utvecklingsländer (10). Pre-eklampsi orsakar ca 40% av tidiga födselar före 35 graviditetsveckan (11). Om kvinnan har ett förhöjt blodtryck redan innan graviditeten kan det förhöjda trycket klassificeras som kronisk hypertension. Om den gravida kvinnan under graviditeten får ett förhöjt blodtryck utan betydande proteinuri klassificeras det istället som gestationshypertension (12). Om det höga blodtrycket och proteinurin uppkommer efter vecka 20 ges diagnosen pre-eklampsi. Upp till en fjärdedel av kvinnor med kronisk hypertension insjuknar i pre-eklampsi under graviditeten (13). Typiska symptom på pre-eklampsi innefattar förhöjt blodtryck (över 140/90 mmHg uppmätt med 4-6 timmars mellanrum) och proteinuri. Proteinurin är dock inte obligatorisk för fastställande av diagnosen (2). Andra symptom såsom njursvikt, försämrad leverfunktion, lungödem och neurologiska störningar kan också förekomma i sjukdomsbilden (2,14,15).

Pre-eklampsin grupperas i två huvudgrupper beroende på när pre-eklampsin diagnostiserats eller beroende på vid vilken vecka förlossningen sker. I den tidiga varianten uppkommer symptomen före graviditetsvecka 34, alternativt sker förlossningen innan graviditetsvecka 34+0 (16). Den tidiga varianten är ovanligare (ca 20% av alla pre-eklampsifall) men farligare och orsakar majoriteten av de maternala och perinatala pre-eklampsi relaterade dödsfallen. Om pre-eklampsin diagnostiseras efter graviditetsvecka 34 eller förlossningen sker efter graviditetsvecka 34+0 klassificeras den som sen. Den sena varianten utgör ungefär 80% av alla fall och är vanligen inte lika allvarlig som den tidiga varianten (10). Båda varianter verkar vara förknippade med hjärtats vänstra kammars muskelmassa och en ökad hjärtväggstjocklek. Den tidiga varianten är även associerad med koncentrisk hypertrofi av vänster kammare samt med förhöjda halter av BNP (brain natriuretic peptide) i serum (17).

2.2 Orsaker till pre-eklampsi

Undersökningar tyder på en genetisk predisposition för utveckling av pre-eklampsi under graviditeten. Förekomsten av pre-eklampsi hos nära släktingar höjer risken fem falt. Även faderns gener kan påverka utvecklingen av pre-eklampsin, speciellt om fadern tidigare varit involverad i pre-eklamptiska graviditeter. Faderns gener kan påverka hur implantationen av embryot sker och därmed öka risken för pre-eklampsi (11). Upptill sex gener som kan ha ett samband med pre-eklampsi har tidigare rapporterats (18). Epidemiologiska observationer har stimulerat forskning inom pre-eklampsins hereditet med syfte att närmare belysa genetiken kring sjukdomens utveckling (19).

Orsakerna till pre-eklampsi är dock fortfarande relativt okända. Den patofysiologiska mekanismen för pre-eklampsin aktiveras redan under den första trimestern men kliniska fynd och symptom uppkommer betydligt senare under graviditeten (10). Moderkakan har en viktig roll i patogenesen av pre-eklampsi och tidigarelagd förlossning är för närvarande det enda botemedlet.

Då blastocysten fäster sig i livmoderväggen efter befruktningen delar sig trofoblasterna för att bilda syncytiotrofoblasten och cytotrofoblasten. Dessa bildar sedan moderkakan som möjliggör ämnesutbyte mellan foster och mamma utan direkt blodkontakt (20). Cytotrofoblasten ombildas till extravillös trofoblast (EVT) som invaderar myometriet i livmodern och är viktig för remodelleringen av spiralartärerna i moderkakan. Syncytiotrofoblasten bildar en barriär mellan moderns och fosterns blod.

Forskningen tyder på att pre-eklampsin åtminstone delvis beror på en defekt i spiralartärernas remodellering som leder till ett minskat blodflöde till moderkakan. Det minskade blodflödet leder sedan till syrebrist (hypoxia) vilket kan vara en delorsak till utveckling av pre-eklampsi (10,21). Det finns också teorier om att moderns immunsystem spelar en roll i uppkomsten av pre-eklampsi. Forskning tyder på att det hos modern finns högre halter av Th17 CD4⁺ T-celler som kan producera olika proinflammatoriska substanser som påverkar sjukdomsförloppet (22). Man har hittat flera faktorer som ökar risken för utveckling av pre-eklampsi under graviditeten. Bland annat antifosfolipid-antikroppsyndrom, kronisk hypertension, diabetes eller förhöjt BMI före graviditeten är förknippat med utveckling av pre-eklampsi. Pre-eklampsi under tidigare graviditet höjer risken. Även graviditet genom assisterad befruktning är associerat med pre-eklampsi (23).

2.3 Följder och komplikationer av pre-eklampsi

Följderna av pre-eklampsi hos både mamman och barnet är många. Pre-eklampsi höjer risken för flera sjukdomar både under graviditeten och senare i livet hos mamman. Då pre-eklampsin upptäcks är det viktigt att påbörja behandling och ordna uppföljning för att förhindra att sjukdomen förvärras.

Om sjukdomen inte behandlas i tid kan det leda till uppkomsten av livshotande komplikationer hos modern så som eklampsi, HELLP-syndrom, njurskada, placentaruptur och plötslig fosterdöd (24). Eklampsi är en direkt följd av obehandlad pre-eklampsi. Eklampsin kan först ge upphov till huvudvärk och synrubbningar och senare till generaliserade tonisk-kloniska anfall (25). HELLP (haemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) -syndromet innefattar hemolys, förhöjda leverenzymmer samt låga nivåer av trombocyter i blodet och kan vara livshotande (26). Akut njurskada (acute kidney injury, AKI) förekommer i ca 1% av de pre-eklamptiska graviditeterna och kan även den vara livshotande (27). Pre-eklampsin kan även försämra fostrets kroppstillväxt (IUGR, intra uterine growth restriction) som beror på en störning i moderkakans blodcirkulation (28).

Som tidigare konstaterats kan pre-eklampsi öka risken för kardiovaskulära sjukdomar hos både modern och barnet. Avkomman till pre-eklamptiska mödrar har redan under barndomen ett högre BMI, midjemått och blodtryck jämfört med barn som fötts från normotensiva graviditeter (8). Forskning tyder också på att kvinnor som utvecklat pre-eklampsi under graviditeten även senare livet har en förhöjd risk för utveckling av hypertension, stroke, kranskärslsjukdom, dyslipidemi, ateroskleros och diabetes (4,5).

Pre-eklampsi ökar också risken för andra sjukdomar hos modern senare i livet. Pre-eklampsi verkar öka risken för bland annat vaskulär demens (29), förlossningsdepression (30) och njurproblem såsom hypertensiv njursjukdom, kronisk njursjukdom samt glomerulär njursjukdom efter graviditeten (31). Tidigare forskning har även visat att de pre-eklamptiska mödrar som föder innan vecka 37 har en större risk att insjukna i kardiovaskulära sjukdomar och att risken minskar ju senare förlossningen sker (32). Man har även hittat belägg för att mortaliteten i kardiovaskulära sjukdomar hos kvinnor som genomgått endast en pre-eklamptisk graviditet är betydligt högre än hos kvinnor som genomgår fler graviditeter. Då man jämförde kvinnor med bara ett barn och kvinnor med flera barn minskade mortaliteten associerat till kardiovaskulära sjukdomar tydligt, för gruppen med tidig pre-eklampsi minskade mortaliteten från 9,2% till 1,1%, och hos gruppen med sen pre-eklampsi från 2,8% till 1,1%. Detta beror

troligtvis mer på att en pre-eklamptisk graviditet gör att kvinnan kanske inte planerar fler graviditeter och inte på själva pre-eklampsin (33).

2.4 Behandling av pre-eklampsin

Behandlingen av pre-eklampsin inkluderar främst sjukledighet med vila för den gravida kvinnan. Senast då blodtrycket hos kvinnan är över 160/105 mmHg eller hon har utvecklat symptom som t.ex huvudvärk påbörjas blodtrycksmedicinering. De vanligaste läkemedlen som används är labetalol, nifedipin och verapamil (13). Uppföljning av blodtrycket och andra parametrar ordnas för intensifiering av behandlingen vid behov. Vid förekomsten av riskfaktorer för utveckling av pre-eklampsin inleds uppföljning redan i ett tidigare skede under graviditeten (1).

3 Avhandlingens målsättning

FINNCARE är ett projekt som påbörjats 2019 och är en fortsättning på FINNPEC projektet vars huvudsyfte är att identifiera genetiska riskfaktorer för utveckling av pre-eklampsin (34). Målet med denna studie är att undersöka om barn som fötts från pre-eklamptiska graviditeter skiljer sig från det normala och om förekomsten av kardiovaskulära riskfaktorer är vanligare. Dessutom undersöktes sambandet mellan mödrarnas och barnens blodtryck.

4 Material och metoder

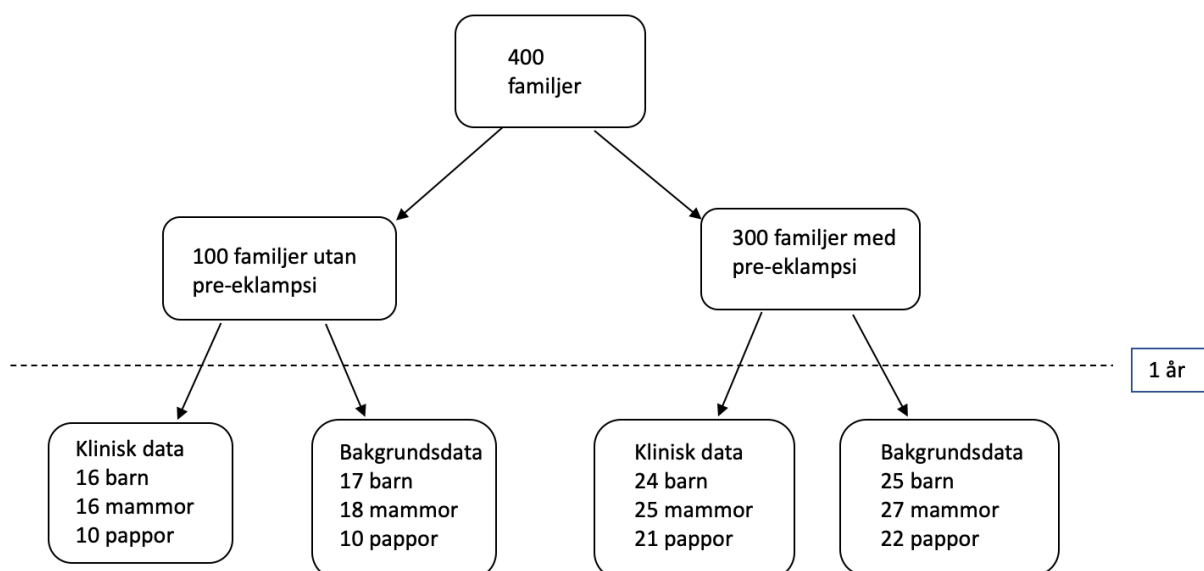
4.1 Sampel

FINNCARE är en prospektiv tvärsnittsstudie till vilken man började rekrytera familjer i juni 2019. Inom ramen för FINNPEC-projektet undersöktes ursprungligen 1377 familjer bestående av mamma, pappa och barn (34). I FINNCARE-studien ingår en del av familjerna från FINNPEC-kohorten som undersökts cirka 10 år innan.

Till FINNCARE-projektet rekryteras totalt 400 familjer, varav 300 med pre-eklampsin under graviditeten, och 100 familjer som kontroller. Pre-eklampsifamiljerna uppdelas i en livsstilsinterventionsgrupp (n = 148) och en kontrollgrupp (n = 148). För interventionsgruppen försöker

man genom olika metoder förbättra familjernas levnadsvanor för att se om det har någon inverkan på den kardiovaskulära hälsan. Antalet familjer som beaktats i denna pilotstudie är 45 stycken. Kliniskt data har för närvarande samlats in från 41 mammor, 40 barn och 31 pappor och ifyllda blanketter med bakgrundsuppgifter har samlats in från 42 barn, 45 mammor och 32 pappor (se figur 1). Barnens medelålder var 10,0 år (n=37), mammornas medelålder 41,8 år (n=40) och pappornas medelålder 43,8 år (n=17).

Figur 1 Flödesschema över undersökningspopulationen. Familjerna rekryterades i juni 2019 och de blanketter som analyserats i denna studie har lämnats in under ett års tid, mellan juni 2019 och juni 2020.



4.2 Bakgrundsinformation och kliniska parametrar

Familjerna har fyllt i och lämnat in blanketter som kartlägger livsstil, matvanor och sjukdomar. Det har även gjorts kliniska undersökningar på familjemedlemmarna där man kontrollerat blodvärden, blodtryck samt olika mått på antropometri. För de kliniska parametrarna ges medeltal och standardavvikelse för följande kliniska variabler: BMI, midjemått, fettprocent,

blodtryck, S-hs-CRP, glukos, lipidvärden, kreatinin, insulin, folat, ALAT, urat samt D-vitamin och för föräldrarna även GFR (glomerular filtration rate) (se tabeller 3 och 4).

Barnen har fyllt i blanketter med bakgrundsinformation om tidigare sjukdomar, medicineringar och sovvanor samt motionsvanor och även ett depressionsformulär. Mammornas bakgrundsblanketter kartlägger information om livsstil, motionsvanor, sjukdomar, medicineringar, sovvanor samt information om tidigare graviditeter och eventuell användning av hormonella preventivmedel. Pappornas bakgrundsblanketter kartlägger information om livsstil, motionsvanor och sjukdomar. Alla personer som deltar i undersökningen har också fyllt i en matdagbok för att kartlägga matvanorna. I denna studie är det främst blanketterna med bakgrundsuppgifter samt de kliniska mätresultaten som analyserats.

Blodtrycket i tabellerna 3 och 4 beräknades som ett medeltal från tre mätningar. BMI beräknades i Excel enligt formeln nedan:

$$BMI = \frac{\text{Kroppsvikt (kg)}}{\text{Längd (m)}^2}$$

4.3 Data-analys

Informationen från bakgrundsblanketterna, de kliniska mätresultaten och matdagböckerna har satts in i Microsoft Excel 2016. Bakgrundsuppgifterna har manuellt sammanställs och presenteras i tabellform med Microsoft Word 2016. Analyserna gjordes med SPSS version 25.0.

För kliniska parametrar undersöktes normalfördelningen först med Shapiro-Wilks test och Kolmogorov-Smirnovs test. Om signifikansen i någotdera av dessa test visade ett $p \geq 0,200$ antogs det att variabeln var normalfördelad. Om variabeln inte var normalfördelad justerades variabeln logaritmiskt och de logaritmiska variabelvärdena testades igen enligt Shapiro-Wilks test och Kolmogorov-Smirnovs test. Om variabeln nu blev normalfördelad ($p \geq 0,200$) användes den logaritmiska variabeln i de kommande analyserna.

De normalfördelade variablerna jämfördes sedan med independent samples t-test och dessa p-värden finns presenterade i tabellerna 3 och 4. De variabler som inte var normalfördelade efter

logaritmtransformationen jämfördes istället med Mann-Whitneys U-test. Även dessa p-värden finns presenterade i tabellerna 3 och 4.

För mammornas och barnens blodtryck gjordes ett spridningsdiagram i SPSS 25.0 för att undersöka samband mellan mödrarnas och barnens blodtryck (se figur 2). För p-värdet i mätningarna användes en gräns på 0,05 och om p-värdet var mindre än detta var resultatet statistiskt signifikant. Vi undersökte korrelationen mellan moderns och barnets blodtryck genom att jämföra variablerna med Pearsons korrelationstest. Om r-värdet i mätningarna var under 0,5 kunde vi anta att det fanns ett svagt eller inget samband mellan variablerna.

Standarddeviationen (SD, Z-score) för barnens längd, vikt i förhållande till ålder, vikt i förhållande till längd, BMI och systoliskt och diastoliskt blodtryck räknades ut enligt finsk standard i Microsoft Excel. Dessa värden användes sedan för att undersöka skillnader i kroppsstorleken och blodtrycket mellan grupperna. P-värdet för SD-värdena räknades ut på samma sätt som är beskrivet ovan. Signifikanserna finns presenterade i tabell 3.

Förekomsten av sjukdomar hos barn och föräldrar jämfördes först med Chi square testet. Eftersom samplet i studien är litet användes Fishers Exact Test (2-sidigt) för beräkandet av p-värdet i jämförelsen.

5 Resultat

5.1 Information om barnen

De vanligaste sjukdomarna hos barnen i studien var olika allergiska sjukdomar såsom astma, allergisk snuva, allergisk ögoninflammation, atopisk hud samt andra typer av allergier (se tabell 1). Andra vanliga sjukdomar var laktosintolerans och synfel såsom närsynthet, långsynthet och skelning. Inget barn som deltog i undersökningen hade Attention Deficit Disorder (ADD), typ 1 diabetes, typ 2 diabetes, hypertension, anemi, cancer, depression, bulimi, anorexia nervosa, övriga psykiska sjukdomar, celiaki, Crohns sjukdom, ulcerös kolit, övriga inflammatoriska tarmsjukdomar, psoriasis, ledreumatism, övriga reumatiska sjukdomar, övriga ledsjukdomar samt ryggsjukdomar och dessa har därför utelämnats från tabellen. Inga statistiskt signifikanta skillnader mellan grupperna kunde upptäckas.

De mediciner som användes regelbundet av barnen var olika typer av astma- och allergimedieciner såsom Ventoline (salbutamol), Flixotide (flutikason), Levazyr (levocetirizin) och Desloratadin. De flesta av barnen som deltog i undersökningen använde D-vitamin regelbundet. De vanligaste D-vitaminpreparaten som användes var Sanasol Vitanal 5 ug samt Minisun.

Tabell 1, förekomsten av sjukdomar och regelbundna medicineringar hos barnen i studien.

	Pre-eklamsi		Inte pre-eklamsi	
	N	%	N	%
Deltagare	25		17	
Astma	2	8,0	2	11,8
Allergisk snuva	1	4,0	2	11,8
Allergisk ögoninflammation	1	4,0	2	11,8
Atopiskt utslag	2	8,0	3	17,6
Födoämnesallergi	2	8,0	3	17,6
Övrig allergi	2	8,0	5	29,4
Migrän	0	0,0	1	5,9
Annan ofta förekommande huvudvärk	1	4,0	0	0,0
ADHD (attention deficit hyperactivity disorder)	1	4,0	0	0,0
Aspergers syndrom	1	4,0	0	0,0
Epilepsi	1 (24)	4,2	0	0,0
Närsynthet	2 (24)	8,3	1	5,9
Långsynthet	5	20,0	1	5,9
Skelning	4	16,0	0	0,0
Hörsselfel	0 (24)	0,0	1	5,9
Familjär hyperkolesterolemi	1	4,0	0	0,0
Hjärtsjukdom	1	4,0	0	0,0
Ångestsyndrom	0	0,0	1	5,9
Paniksyndrom	0	0,0	1	5,9
Laktosintolerans	2	8,0	4	23,5
Akne	1	4,0	0	0,0
Någon övrig sjukdom	2	8,0	0	0,0
Har du haft frakturer?	5	20,0	4	23,5
Använder du regelbundet något läkemedel?	3	12,0	1	5,9
Använder du för tillfället D-vitaminpreparat,				
Dagligen	11 (24)	45,8	5	29,4
Nästan dagligen	6	25,0	6	35,3
multivitaminpreparat som				
2-5 ggr per vecka	2	8,3	1	5,9
innehåller D-vitamin eller				
En gång i veckan	1	4,2	3	17,6
fiskleverolja?				
Inte alls	4	16,7	2	11,8

() siffran i parentesen är samplets storlek om inte hela samplet är representerat

De sjukdomar som 0% av barnen i de båda undersökningsgrupperna led av har utelämnats från tabellen. De övriga sjukdomarna barnen hade var dyslexi samt Beckers muskeldystrofi.

5.2 Information om föräldrarna

De vanligaste sjukdomarna som mammorna led av var olika typer av allergiska sjukdomar (allergisk snuva, astma, atopisk hud samt övriga allergiska sjukdomar). Av de pre-eklamptiska mödrarna led 30,8% av depression, medan endast 11,1% av de icke pre-eklamptiska mödrarna led av depression. Andra psykiska problem som flera av mödrarna led av var bl.a ångestsyndrom, även ångesten var vanligare hos de pre-eklamptiska mödrarna (19,2%) än hos de icke pre-eklamptiska mödrarna (11,1%). (Se tabell 2).

Av mammorna använde 59,3% av de pre-eklamptiska mödrarna och 33,3% av de icke pre-eklamptiska mödrarna regelbunden medicinerings. De vanligaste läkemedlen var astma- och allergimedier (desloratadin, salbutamol, budesonid) samt antidepressiva läkemedel (sertralin, escitalopram).

Det fanns vissa kardiovaskulära skillnader mellan de två mödrargrupperna. Av de mammor som haft pre-eklampsi rapporterade 11,1% att de led av hypertension och medicinerades för det, medan ingen av de icke pre-eklamptiska mödrarna led av högt blodtryck som krävde medicinerings. Hos 26,7% av de pre-eklamptiska mödrarna användes någon typ av hjärtmedier eller blodtryckssänkande läkemedel. De läkemedel som användes var sartaner (kandesartan, losartan), betablockare (bisoprolol) samt amlodipin.

Pappornas sjukdomar innefattade olika allergiska sjukdomar såsom allergisk snuva och astma. Depression förekom hos 20-30% av papporna och blodtryckssjukdom hos 10% av papporna i de båda grupperna. De vanligaste regelbundna medicinerna som användes inkluderar olika läkemedel mot depression (mirtazepin, escitalopram, vortioxetin, bupropion, amitriptylin), olika allergimedier (cetirizin, desloratadin) samt olika typer av blodtryckssänkande läkemedel (hydroklortiazid, amlodipin, losartan). Hos papporna förekom överlag oftare en förhöjd kolesterollhalt än hos mammorna.

Inga statistiskt signifikanta skillnader kunde konstateras då sjukdomarna mellan grupperna jämfördes.

Tabell 2, förekomsten av sjukdomar och regelbunden medicinering hos föräldrarna i studien.

	Pre-eklampsi				Inte pre-eklampsi			
	N	%	N	%	N	%	n	%
	Mammor		Pappor		Mammor		Pappor	
Deltagare	27		22		18		10	
Diabetes typ 1	2	7,4	0 (20)	0,0	0	0,0	0 (9)	0,0
Diabetes typ 2	0 (26)	0,0	0 (20)	0,0	0	0,0	1	10,0
Blodtryckssjukdom	3	11,1	2 (20)	10,0	0	0,0	1	10,0
Förhöjt kolesterol	1 (25)	4,0	3 (20)	15,0	2	11,1	3	30,0
Stroke	1 (26)	3,8	0 (20)	0,0	0	0,0	0	0,0
Allergisk snuva	10 (26)	38,5	5 (20)	25,0	4 (17)	23,5	4	40,0
Astma	6 (26)	23,1	1 (20)	5,0	1	5,6	1	10,0
Atopiskt utslag	4 (26)	15,4	1 (20)	5,0	1 (17)	5,9	0	0,0
Övrig allergisk sjukdom	6 (26)	23,1	1 (20)	5,0	1 (17)	5,9	1	10,0
Depression	8 (26)	30,8	6 (21)	28,6	2	11,1	2	20,0
Paniksyndrom	2	7,4	0 (20)	0,0	1	5,6	1	10,0
Övrig mental störning	5 (26)	19,2	0 (20)	0,0	2	11,1	0	0,0
Övrig sjukdom	12 (26)	46,2	1 (21)	4,8	5 (17)	29,4	1	10,0
Använder du regelbundet något läkemedel?	16	59,3	9	40,9	6	33,3	6	60,0

() siffran i parentesen är samplets storlek om inte hela samplet är representerat

Av föräldrarna rapporterade ingen kranskärllsjukdom, hjärtsvikt, ledreumatism, schizofreni eller övrig psykos och dessa har därför utelämnats från tabellen.

5.3 Kliniska mätningar av barnen

Resultatet för de kliniska mätningarna hos barnen presenteras i tabell 3. Det fanns en signifikant skillnad mellan de två undersökningsgrupperna endast med avseende på BMI, vikt och LDL-kolesterol. Då viktens Z-score jämfördes mellan grupperna kunde inga skillnader upptäckas trots att det fanns en statistiskt signifikant skillnad i vikten. En möjlig förklaring till detta kunde vara skillnaden i längd och ålder mellan grupperna. Trots att resultatet för BMI var signifikant var Z-score för BMI inte det och man kan inte med säkerhet säga att det finns en signifikant skillnad i kroppsformen mellan de två grupperna.

De pre-eklamptiska barnen hade ett lägre BMI, lägre vikt och högre LDL-kolesterol än de icke pre-eklamptiska barnen. Dessutom hade de pre-eklamptiska barnen en kortare längd, lägre midjemått samt en lägre fettprocent än de icke pre-eklamptiska barnen även om skillnaden inte var statistiskt signifikant. De pre-eklamptiska barnen hade ett något högre blodtryck än barnen i kontrollgruppen, men skillnaden var inte betydande. Det fanns inga stora skillnader i de övriga laboratorievärdena.

På basen av Z-scorens medeltal kunde man se att de pre-eklamptiska barnen hade ett lägre SD-värde (Z-score) både med avseende på BMI, längden och vikten i förhållande till åldern samt vikten i förhållande till längden jämfört med de icke pre-eklamptiska barnen. Dessa skillnader var dock inte betydande. Inte heller skillnaderna i blodtryckets Z-score var statistiskt signifikanta även om medeltalet för mätningarna visade att de pre-eklamptiska barnen hade ett något högre tryck än de icke pre-eklamptiska barnen. Hos pojkarnas Z-score för diastoliskt blodtryck kunde man se en trend att de pre-eklamptiska pojkarna hade ett högre tryck än de icke pre-eklamptiska pojkarna.

Tabell 3, resultaten av de kliniska mätningarna av barnen

	Pre-eklampsi	Inte pre-eklampsi	p-värde
	Medeltal och standardavvikelse	Medeltal och standardavvikelse	
n	24	16	
Kön	Pojkar (8), flickor (16)	Pojkar (8), flickor (8)	
Ålder	9,7±0,8	10,3±0,7	
Längd (cm)	142,1±6,6 (22)	147,4±8,5	0,388 ^{2*}
Längd (Z-score)	0,40 (22)	0,71	0,932 ²
Vikt (kg)	34,0±7,1 (22)	42,7±12,2	0,016 ¹
Vikt (Z-score) ³	-0,03 (22)	0,67	0,177 ^{2*}
Vikt (Z-score) ⁴	-0,52 (22)	0,31	0,482 ²
Body mass index	16,7±2,9 (22)	19,3±3,4	0,003 ¹
Body mass index Z-score	-0,4 (22)	0,52	0,839 ²
Midjemått (cm)	60,8±7,9 (22)	68,4±10,4	0,254 ^{2*}
Fettprocent	16,1±8,6 (22)	21,7±8,8	0,092 ¹
Blodtryck, systoliskt (mmHg)	116±11 (18)	110±8	0,340 ²
Blodtryck, diastoliskt (mmHg)	74±7 (18)	71±6	0,133 ¹
Pojkar systoliskt blodtryck Z-score	1,597 (6)	0,371 (8)	0,832 ²

Pojkar diastoliskt blodtryck Z-score	1,436 (6)	0,703 (8)	0,122 ²
Flickor systoliskt blodtryck Z-score	1,096 (12)	0,720 (8)	0,487 ¹
Flickor diastoliskt blodtryck Z-score	1,055 (12)	0,968 (8)	0,974 ²
S-hs-CRP (mg/l)	3,1±7,5 (18)	1,0±1,1 (12)	0,431 ¹
fP-Glukos (mmol/l)	5,3±0,5 (18)	5,3±0,6 (12)	0,701 ¹
fP-Kolesterol (mmol/l)	4,4±0,7 (18)	4,3±0,6 (12)	0,709 ²
fP-Kol-HDL (mmol/l)	1,5±0,3 (18)	1,5±0,3 (12)	0,628 ²
fP-Kol-LDL (mmol/l)	2,7±0,7 (18)	2,6±0,7 (12)	0,044¹
fP-Triglycerider (mmol/l)	0,7±0,3 (18)	0,7±0,4 (12)	0,471 ¹
P-Krea (µmol/l)	40±8 (18)	43±7 (12)	0,761 ^{2*}
S-Insulin (mU/l)	8,8±3,9 (18)	9,4±4,3 (12)	0,371 ^{2*}
fS-Folat (nmol/l)	19,3±7,0 (18)	18,9±4,9 (12)	0,352 ²
P-Alat (U/l)	37±67 (18)	23±14 (12)	0,395 ¹
P-Urat (µmol/l)	231±40 (18)	243±43 (12)	0,809 ²
PD-25 (nmol/l)	67±23 (18)	60±22 (12)	0,253 ²

() siffran i parentesen är samplets storlek om inte hela samplet är representerat

Datat presenteras som medeltal±SD (standardavvikelse)

¹ Mann-Whitneys U-test

² T-test (Independent samples t-test)

³ Vikt i förhållande till ålder

⁴ Vikt i förhållande till längd

*Logaritmiska värden användes

5.4 Kliniska mätningar av föräldrarna

Resultaten för föräldrarnas kliniska mätningar presenteras i tabell 4. För medeltalen av mätningarna ser man att de pre-eklamptiska mammorna hade högre BMI, midjemått, fettprocent och blodtryck jämfört med de icke-pre-eklamptiska mödrarna. Lipidvärdena skilde sig inte mellan de två grupperna. Ingen av skillnaderna mellan grupperna var dock statistiskt signifikanta.

Resultaten från testerna av pappornas kliniska variabler påvisade ingen statistisk signifikans. Genom att jämföra trender kunde man märka att papporna från de pre-eklamptiska familjerna hade ett högre BMI och högre midjemått än papporna från kontrollgruppen. Däremot hade

papporna från de pre-eklamptiska familjerna en lägre fettprocent och lägre blodtryck än kontrollgruppens pappor. De pre-eklamptiska papporna hade högre totalt kolesterol, högre LDL och högre triglyceridvärden än papporna i kontrollgruppen, och detta överensstämmer med att de pre-eklamptiska papporna också i större grad lider av förhöjt kolesterol (se tabell 2).

Tabell 4, resultaten av de kliniska mätningarna av föräldrarna

n	Pre-eklampti		Inte pre-eklampti		p-värde	p-värde
	Medeltal och SD	Medeltal och SD	Medeltal och SD	Medeltal och SD		
	25 Mammor	20 Pappor	16 Mammor	10 Pappor		
Ålder (år)	40,7±4,3	44,8±5,3 (12)	43,7±3,8 (15)	41,6±2,9 (5)		
Body mass index	27,8±5,2	26,9±3,7 (12)	26,4±4,0	25,5±2,3 (4)	0,441 ²	0,656 ²
Midjemått (cm)	89,4±12,4	95,2±11,7 (11)	87,8±8,6	90,7±7,8 (4)	0,121 ²	0,429 ^{2*}
Fettprocent	35,2±8,4 (24)	21,1±5,8 (11)	33,0±8,3 (15)	21,5±4,4 (4)	0,644 ¹	0,329 ²
Blodtryck, systoliskt (mmHg)	130±17 (21)	133±13 (11)	128±13	138±14 (4)	0,233 ²	0,906 ^{2*}
Blodtryck, diastoliskt (mmHg)	88±8 (21)	89±11 (11)	86±8	91±11 (4)	0,844 ²	0,915 ²
S-hs-CRP	3,5±5,0 (23)	3,2±7,7 (14)	1,5±1,6 (12)	1,0±0,4 (3)	0,478 ^{2*}	0,319 ^{2*}
fP-Glukos (mmol/l)	5,6±1,6 (23)	5,4±0,4 (14)	5,4±0,7 (12)	5,2±0,3 (3)	0,972 ¹	0,934 ²
fP-Kolesterol (mmol/l)	4,8±0,8 (23)	5,9±1,0 (14)	4,8±0,7 (12)	5,2±0,5 (3)	0,779 ²	0,343 ¹
fP-Kol-HDL (mmol/l)	1,5±0,4 (23)	1,3±0,2 (14)	1,5±0,4 (12)	1,5±0,2 (3)	0,543 ¹	0,431 ²
fP-Kol-LDL (mmol/l)	3,0±0,7 (23)	4,3±1,2 (14)	3,0±0,8 (12)	3,5±0,5 (3)	0,939 ²	0,341 ¹
fP-Triglycerider (mmol/l)	1,0±0,4 (23)	1,4±0,6 (14)	1,1±0,5 (12)	0,7±0,3 (3)	0,725 ^{2*}	0,972 ^{2*}
P-Krea (µmol/l)	62±10 (23)	78±9 (14)	61±7 (12)	78±8 (3)	0,986 ¹	0,688 ²
Pt-GFR (ml/min/1,73 m ²)	103±12 (22)	102±11 (14)	103±8 (12)	105±7 (3)	0,470 ¹	0,801 ¹
S-Insulin (mU/l)	10,8±7,5 (23)	8,7±6,0 (14)	7,1±3,5 (12)	4,6±1,2 (3)	0,232 ^{2*}	0,175 ^{2*}
fS-Folat (nmol/l)	16,0±6,9 (23)	18,6±6,2 (14)	18,2±9,3 (12)	24,7±13,1 (3)	0,286 ^{2*}	0,059 ²
P-Alat (U/l)	27±15 (23)	32±16 (14)	24±14 (12)	50±15 (3)	0,741 ^{2*}	0,842 ²
P-Urat (µmol/l)	280±79 (23)	332±53 (14)	256±63 (12)	391±24 (3)	0,586 ^{2*}	0,277 ²
PD-25 (nmol/l)	71±35 (23)	61±26 (14)	61±17 (12)	64±19 (3)	0,054 ²	0,747 ^{2*}

() siffran i parentesen betecknar antalet sampel om inte hela samplet är representerat

Datat presenteras som medeltal±SD (standardavvikelse)

¹ Mann-Whitneys U-test

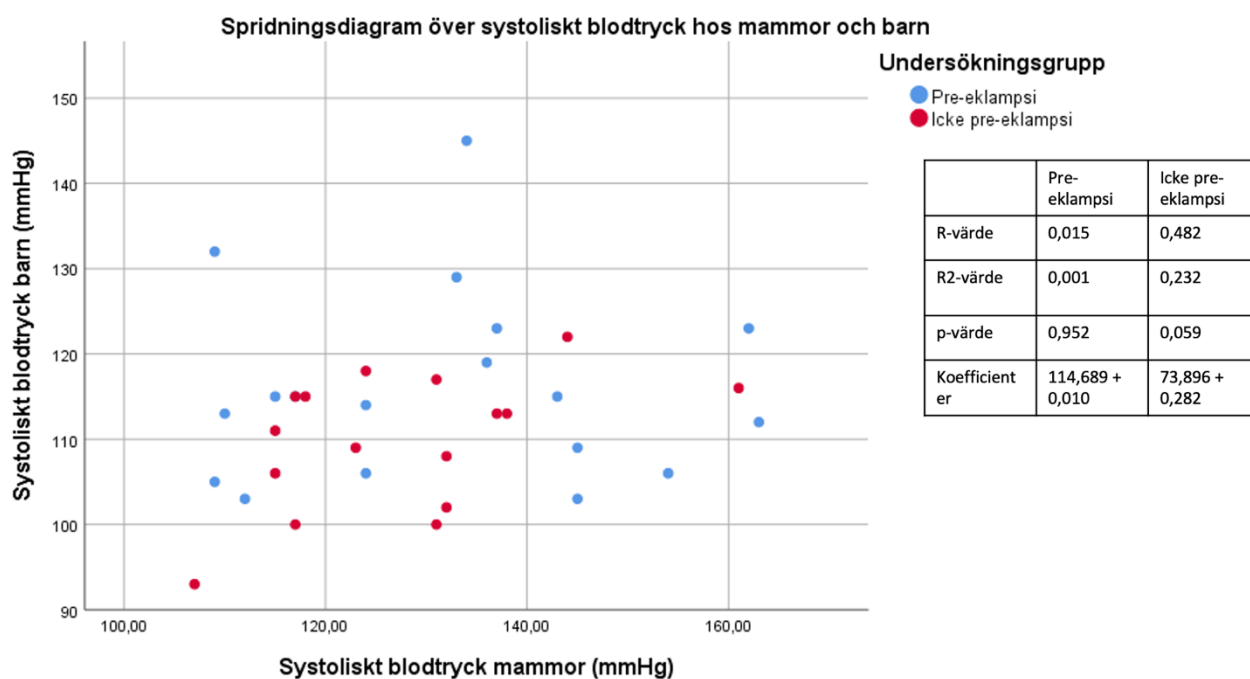
² T-test (Independent samples t-test)

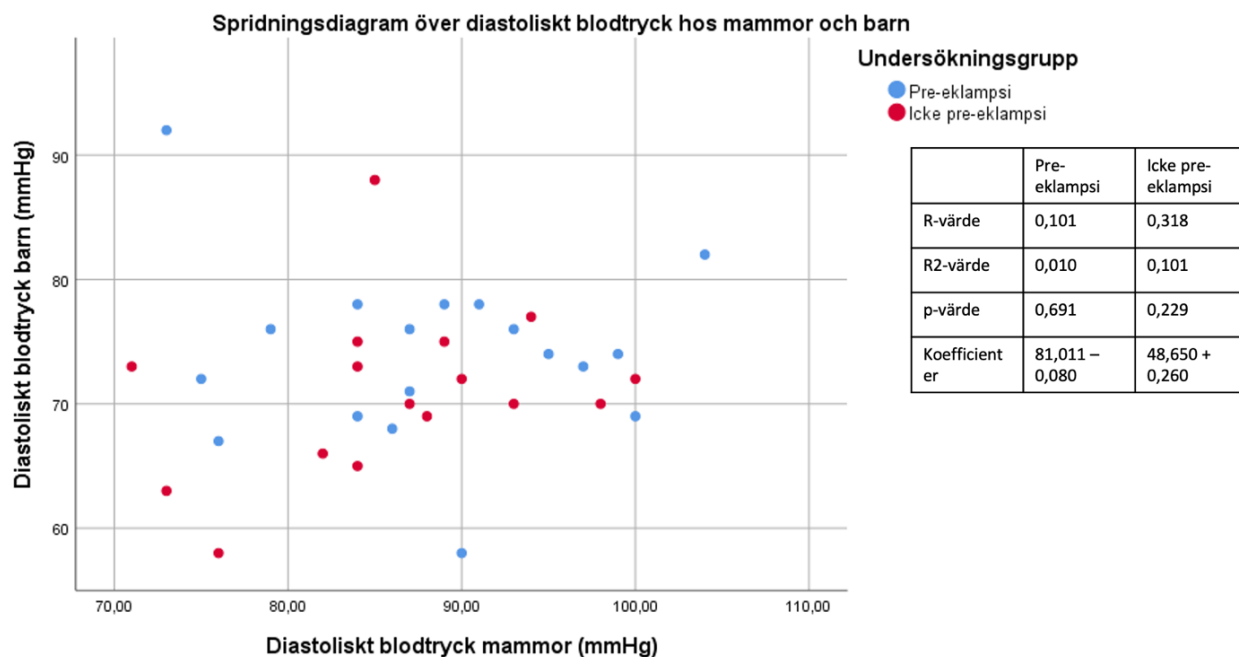
*Logaritmiska värden användes

5.5 Sambandet mellan mödrarnas och barnens blodtryck

I figur 3 presenteras grafer med korrelationer mellan mödrarnas och barnens blodtryck. Mellan de pre-eklamptiska mammorna och barnens systoliska och diastoliska blodtryck fanns ingen signifikant korrelation. Mellan de pre-eklamptiska mödrarna och barnen kunde man se en svag negativ korrelation. Mellan de icke pre-eklamptiska mödrarna och barnen kunde man se en positiv korrelation. Pearsons korrelationsvärden visade inget starkt samband mellan variablerna.

Figur 2 Spridningsdiagram som visar korrelationen mellan blodtrycket hos mamma och barn.





6 Diskussion

Syftet med studien var att undersöka om det fanns skillnader mellan de pre-eklamptiska och de icke pre-eklamptiska barnen och deras mödrar. Hos barnen var endast skillnaderna i BMI och vikt statistiskt signifikanta. En möjlig orsak till att de andra resultaten inte är signifikanta kan vara samplers lilla storlek. Genom att jämföra medeltal kunde det konstateras att de pre-eklamptiska barnen var kortare, vägde mindre och hade ett lägre BMI, fettprocent och midjemått än de icke pre-eklamptiska barnen.

Till skillnad från tidigare forskning (7,8) kunde inga betydande skillnader mellan blodtrycket hos de olika barngrupperna upptäckas. Pilotstudiens svaghet är att samplet är litet eftersom FINNCARE-studien är relativt nystartad. På grund av det lilla samplet hittas det en statistisk signifikans på väldigt få av variablerna, men resultat har ändå sammanställts genom att jämföra t.ex. procenter med avseende på sjukdomar hos de två undersökningsgrupperna samt medeltal för de kliniska värdena, och på basen av dessa siffror har vissa trender i grupperna kunnat upptäckas.

Som tidigare konstaterats är det typiskt för pre-eklampsi att blodflödet till placentan bli sämre på grund av att spiralartärerna remodellerats felaktigt. Dessa dåliga intrauterina förhållanden för fostret kunde vara en möjlig förklaring till att de pre-eklamptiska barnen är mindre eftersom deras tillväxt redan under fostertiden är försämrad. Barnen från pre-eklamptiska graviditeter är ofta små då de föds eftersom förlossningen ofta sker innan beräknat datum om pre-eklamptiska framskridit så mycket att man måste sätta igång förlossningen eller utföra kejsarsnitt. Även i denna forskning kunde vi konstatera att de pre-eklamptiska barnen vägde mindre och hade mindre BMI än de icke pre-eklamptiska barnen. Detta stämmer överens med tidigare forskning där det konstaterats att pre-eklamptiska påverkar tillväxten hos barnet under barn- och ungdomen (35).

Genetiken bakom pre-eklamptiska är komplex och utvecklingen av sjukdomen påverkas av flera gener, bland annat genen FLT1 (Fms-tyrosin kinase 1) som påverkar angiogenesen (36,37). Vissa varianter av denna gen hos fostret kan därmed påverka utvecklingen av pre-eklampsi hos modern. Man har även upptäckt gener som är gemensamma för pre-eklampsi och andra kardiovaskulära sjukdomar (38).

Tidigare forskning har påvisat skillnader mellan könet på barnet och blodtrycket i 5-årsåldern. Man har kunnat se att flickor som fötts från pre-eklamptiska graviditeter har ett högre systoliskt blodtryck, medan pojkar som fötts från pre-eklamptiska graviditeter istället har ett högre diastoliskt blodtryck. Barnen från de pre-eklamptiska graviditeterna hade överlag ett högre systoliskt blodtryck, men skillnaden var extra stor hos flickor (39). I denna forskning kunde vi se en tendens till högre diastoliskt blodtryck hos pojkar, men hos de övriga blodtrycksmätningarna fanns det inga trender eller signifikanta skillnader mellan de olika könen blodtryck.

Resultaten visade också att en större del av de pre-eklamptiska mödrarna led av depression, även om skillnaderna inte var statistiskt signifikanta. Tidigare forskning har visat att pre-eklampsi kan öka risken för psykiska problem efter graviditeten (40), troligtvis på grund av att det är psykiskt betungande att genomgå en riskfylld graviditet. Vi kunde också konstatera att en större del av de pre-eklamptiska mammorna led av förhöjt blodtryck, midjemått, fettprocent och BMI jämfört med de friska mammorna och även detta stämmer överens med tidigare forskning om att pre-eklampsi ökar risken för hjärt- och kärlsjukdomar efter graviditeten (3). Dessa skillnader var dock inte heller signifikanta, även detta kan bero på samplets lilla storlek.

Kardiovaskulära sjukdomar hör till Finlands vanligaste folksjukdomar och orsakar ungefär hälften av dödsfallen bland personer i arbetsför ålder i Finland. Sedan 1960-talet har dödligheten sjunkit märkbart, mycket tack vare goda preventiva åtgärder. Även behandlingen av sjukdomen har förbättrats då utvecklingen av läkemedel och kirurgiska ingrepp framskridit (41). Eftersom hjärt- och kärlsjukdomarna delvis är ärftliga är det viktigt att i ett tidigt skede av livet poängtera en god livsstil för att minska övriga, icke-ärftliga riskfaktorer för hjärt- och kärlsjukdomar. Det är av stor vikt att redan från ung ålder motionera, äta hälsosamt och undvika rökning för att minska risken att insjukna i hjärt- och kärlsjukdomar senare i livet, och därför är familjeperspektivet extra viktigt i förebyggandet av sjukdomen (42).

Av de pre-eklamptiska familjerna ingår 148 stycken i en livsstils-interventionsgrupp. För dessa familjer försöker man aktivt förbättra livsstilen och levnadsvanorna för att se om interventionen kan minska förekomsten av de klassiska kardiovaskulära riskfaktorerna hos familjemedlemmarna. Interventionsgruppen kan sedan jämföras med pre-eklampsi kontrollgruppen för att se om de förbättrade livsvanorna haft en inverkan på hälsan. Eftersom FINNCARE-projektet fortfarande är i startfasen har resultaten av interventionsdelen inte ännu undersökts, men det kommer att göras då information från fler familjer har samlats in och analyserats.

Trots den klart förhöjda risken för utveckling av kardiovaskulär sjukdom senare i livet ordnas för tillfället ingen specialuppföljning efter graviditeten för mödrar som utvecklat pre-eklampsi. I framtiden borde man möjligtvis överväga att speciellt noga följa upp dessa mödrars kardiovaskulära hälsa för att förhindra utvecklingen av kardiovaskulära sjukdomar.

Sammanfattningsvis kan man konstatera att de resultat som fåtts från denna studie delvis stämmer överens med tidigare forskning på området även om samplet är litet. Pilotstudien visar att studien är genomförbar med tanke på den kardiovaskulära riskbedömningen. Då information från fler familjer samlas in kan man analysera en större mängd data för att förhoppningsvis få fram statistiskt signifikanta resultat som är i linje med resultaten från denna och tidigare studier.

Källor

- (1) Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet* 2010;376(9741): 631–644.
- (2) Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratinam S, Magee LA, de Groot CJM, Hofmeyr GJ. Pre-eclampsia. *England: Lancet* 2016;387(10022): 999–1011
- (3) Arnott C, Nelson M, Alfaro Ramirez M, Hyett J, Gale M, Henry A, et al. Maternal cardiovascular risk after hypertensive disorder of pregnancy. *Heart (British Cardiac Society)* 2020
- (4) Wu P, Haththotuwa R, Kwok CS, Babu A, Kotronias RA, Rushton C, et al. Preeclampsia and Future Cardiovascular Health: A Systematic Review and Meta-Analysis. *United States: American Heart Association, Circulation. Cardiovascular quality and outcomes Inc;* 2017;10(2).
- (5) Benschop L, Duvekot JJ, Roeters van Lennep JE. Future risk of cardiovascular disease risk factors and events in women after a hypertensive disorder of pregnancy. *Heart (British Cardiac Society)* 2019;105(16): 1273–1278.
- (6) Riise HKR, Sulo G, Tell GS, Igland J, Egeland G, Nygard O, et al. Hypertensive pregnancy disorders increase the risk of maternal cardiovascular disease after adjustment for cardiovascular risk factors. *Netherlands: International journal of cardiology* 2019;282: 81–87.
- (7) Alsnes IV, Vatten LJ, Fraser A, Bjørngaard JH, Rich-Edwards J, Romundstad PR, et al. Hypertension in Pregnancy and Offspring Cardiovascular Risk in Young Adulthood: Prospective and Sibling Studies in the HUNT Study (Nord-Trøndelag Health Study) in Norway. *United States: American Heart Association, Inc;* *Hypertension* 2017;69(4): 591–598.

- (8) Andraweera PH, Lassi ZS. Cardiovascular Risk Factors in Offspring of Preeclamptic Pregnancies-Systematic Review and Meta-Analysis. United States: Elsevier Inc; The Journal of pediatrics 2019;208: 104-113.e6.
- (9) Fraser A, Nelson SM, Macdonald-Wallis C, Sattar N, Lawlor DA. Hypertensive disorders of pregnancy and cardiometabolic health in adolescent offspring. Hypertension 2013;62(3): 614–620.
- (10) Gathiram P, Moodley J. Pre-eclampsia: its pathogenesis and pathophysiology. Cardiovascular journal of Africa 2016;27(2): 71–78.
- (11) Valenzuela FJ, Pérez-Sepúlveda A, Torres MJ, Correa P, Repetto GM, Illanes SE. Pathogenesis of preeclampsia: the genetic component. Journal of pregnancy 2012;2012: 632732.
- (12) Tiitinen A. *Raskaudenaikainen verenpaineen nousu*. [Online] Available from: <https://www-terveysportti-fi.libproxy.helsinki.fi/apps/ltk/article/dlk00167/search/O13> [Accessed: 2020]
- (13) Kivijärvi A. *Raskaudenaikainen verenpaineen nousu (gestationaalinen hypertensio, pre-eklampsia)*. [Online] Available from: <https://www-terveysportti-fi.libproxy.helsinki.fi/apps/ltk/article/ykt00640/search/pre-eklampsia> [Accessed: 2018]
- (14) Hypertension in Pregnancy: Executive Summary. 2013;122(5): 1122–1131.
- (15) Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, Roberts J, Sibai BM, Steyn W, et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. Netherlands; Pregnancy hypertension 2014;4(2): 97–104.
- (16) Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis &

management recommendations for international practice. Netherlands; *Pregnancy hypertension* 2018;13: 291–310.

- (17) Borges VTM, Zanati SG, Peraçoli MTS, Poiati JR, Romão-Veiga M, Peraçoli JC, et al. Maternal left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction and brain natriuretic peptide concentration in early- and late-onset pre-eclampsia. England: ISUOG. Published by John Wiley & Sons Ltd; *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2018;51(4): 519–523.
- (18) Goddard KA, Tromp G, Romero R, Olson JM, Lu Q, Xu Z, et al. Candidate-gene association study of mothers with pre-eclampsia, and their infants, analyzing 775 SNPs in 190 genes. Switzerland; *Human heredity* 2007;63(1): 1–16.
- (19) Chappell S, Morgan L. Searching for genetic clues to the causes of pre-eclampsia. England; *Clinical science* 2006;110(4): 443–458.
- (20) Shownwolf G, Bleyl S, Brauer P, Francis-West P. *Larsen's Human Embryology*. 4th ed. Churchill Livingstone: Elsevier; 2009.
- (21) Burton GJ, Redman CW, Roberts JM, Moffett A. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications. England; *BMJ Clinical research* ed 2019;366: 12381.
- (22) Lu HQ, Hu R. The role of immunity in the pathogenesis and development of pre-eclampsia. England; *Scandinavian Journal of Immunology*; 2019;90(5): e12756.
- (23) Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG, Group HR of PI. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ Clinical research* ed 2016;353: i1753.

- (24) Arulkumaran N, Lightstone L. Severe pre-eclampsia and hypertensive crises. Netherlands: Elsevier Ltd; Best practice & research. *Clinical obstetrics & gynaecology* 2013;27(6): 877–884.
- (25) Magley M, Hinson MR. *Eclampsia*. [Online] Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC; 2020.
- (26) Wallace K, Harris S, Addison A, Bean C. HELLP Syndrome: Pathophysiology and Current Therapies. Netherlands; Current Pharmaceutical Biotechnology 2018;19(10): 816–826.
- (27) Jim B, Garovic VD. Acute Kidney Injury in Pregnancy. Elsevier Inc; *Seminars in nephrology* 2017;37(4): 378–385.
- (28) Burton GJ, Jauniaux E. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. United States: Elsevier Inc; *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2018;218(2S): S745–S761.
- (29) Basit S, Wohlfahrt J, Boyd HA. Pre-eclampsia and risk of dementia later in life: nationwide cohort study. *BMJ Clinical research* ed 2018;363: k4109.
- (30) Mbarak B, Kilewo C, Kuganda S, Sunguya BF. Postpartum depression among women with pre-eclampsia and eclampsia in Tanzania; a call for integrative intervention. *BMC pregnancy and childbirth* 2019;19(1): 270-019-2395–3.
- (31) Kristensen JH, Basit S, Wohlfahrt J, Damholt MB, Boyd HA. Pre-eclampsia and risk of later kidney disease: nationwide cohort study. *BMJ Clinical research* ed 2019;365: 11516.
- (32) Irgens HU, Reisaeter L, Irgens LM, Lie RT. Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: population based cohort study. *BMJ Clinical research* ed 2001;323(7323): 1213–1217.

- (33) Skjaerven R, Wilcox AJ, Klungsoyr K, Irgens LM, Vikse BE, Vatten LJ, et al. Cardiovascular mortality after pre-eclampsia in one child mothers: prospective, population based cohort study. *BMJ Clinical research* ed 2012;345: e7677.
- (34) Jääskeläinen T, Heinonen S, Kajantie E, Kere J, Kivinen K, Pouta A, et al. Cohort profile: the Finnish Genetics of Pre-eclampsia Consortium (FINNPEC). *BMJ open* 2016;6(11): e013148-2016–013148.
- (35) Byberg KK, Øymar K, Eide GE, Forman MR, Júlíusson PB. Exposure to preeclampsia in utero affects growth from birth to late childhood dependent on child's sex and severity of exposure: Follow-up of a nested case-control study. *PloS One* 2017;12(5): e0176627.
- (36) McGinnis R, Steinhorsdottir V, Williams NO, Thorleifsson G, Shooter S, Hjartardottir S, et al. Variants in the fetal genome near FLT1 are associated with risk of preeclampsia. United States; *Nature Genetics* 2017;49(8): 1255–1260.
- (37) Gray KJ, Saxena R, Karumanchi SA. Genetic predisposition to preeclampsia is conferred by fetal DNA variants near FLT1, a gene involved in the regulation of angiogenesis. Elsevier Inc; *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2018;218(2): 211–218.
- (38) Johnson MP, Brennecke SP, East CE, Dyer TD, Roten LT, Proffitt JM, et al. Genetic dissection of the pre-eclampsia susceptibility locus on chromosome 2q22 reveals shared novel risk factors for cardiovascular disease. *Molecular human reproduction* 2013;19(7): 423–437.
- (39) Birukov A, Herse F, Nielsen JH, Kyhl HB, Golic M, Kräker K, et al. Blood Pressure and Angiogenic Markers in Pregnancy: Contributors to Pregnancy-Induced Hypertension and Offspring Cardiovascular Risk. United States; *Hypertension* 2020;76(3): 901–909.

- (40) Abedian Z, Soltani N, Mokhber N, Esmaily H. Depression and anxiety in pregnancy and postpartum in women with mild and severe preeclampsia. *Iranian journal of nursing and midwifery research* 2015;20(4): 454–459.
- (41) THL. *Sydän- ja verisuonitautien yleisyys*. [Online] Available from: <https://thl.fi/fi/web/kansantaudit/sydan-ja-verisuonitaudit/sydan-ja-verisuonitautien-yleisyys> [Accessed: 2020]
- (42) *Sydän- ja verisuonitautien riskitekijät ja ehkäisy*. [Online] Available from: <https://thl.fi/fi/web/kansantaudit/sydan-ja-verisuonitaudit/sydan-ja-verisuonitautien-riskitekijat-ja-ehkaisy> [Accessed: 2020]