

Raseduse kulu seos lapse tervisega hilisemas eas

Angelina Strelkova¹

Juhendaja: Kristiina Rull^{2, 3, 4}

Eesti Arst 2021;
100(12):698–704

Saabunud toimetusse:
05.04.2021
Avaldamiseks vastu võetud:
17.08.2021
Avaldatud internetis:
22.12.2021

¹ Tartu Ülikooli meditsiiniteaduste valdkonna üliõpilane,
² Tartu Ülikooli kliinilise meditsiini instituut,
³ Tartu Ülikooli bio- ja siirdemeditsiini instituut,
⁴ TÜ Kliinikumi naistekliinik

Kirjavahetajaautor:
Angelina Strelkova
angelina.strelkova@gmail.com

Võtmesõnad:
rasedus, laps, loode, abistav reproduktiivtehnoloogia, preeklampsia, hüperglükeemia, stress

Eesti Arstiteadusüliõpilaste Seltsi ja ajakirja Eesti Arst artiklikonkursile „Minu esimene publikatsioon“ esitatud töö.

See, mis toimub ja ümbritseb loodet emaüas, määrab tema tervise hilisemas elus. Hüpotees, mille kohaselt täiskasvanuea haigused programmeeritakse juba looteeas, on leidnud kinnitust mitmetes viimastel aastakümnetel tehtud uuringutes. Ülevaateartikli eesmärk on koondada nüüdisaegsed andmed erinevate abistavate reproduktiivtehnoloogiate, preeklampsia, raseduseelse ja -aegse diabeedi, ema alatoitumise ja ülekaalu ning rasedusaegse psühholoogilise stressi seoste kohta lapse tervisega hilisemas eas.

Abistavat reproduktiivtehnoloogiat on seostatud lapsel kardiovaskulaarsete haiguste (kõrgenenud vererõhk, endoteeli düsfunktsioon) ja astma suurema tekkeriskiga. Emaüas preeklampsiale eksponeeritud lastel on hilisemas elueas leitud kõrgemaid arteriaalse vererõhu väärtusi ja suuremat kehamassiindeksit, endoteeli düsfunktsiooni, suuremat riski insuldi, epilepsia, tserebraalparalüüsi ja südame-veresoonkonna haiguste tekkeks. Ema rasedusaegne hüperglükeemia seondub lapsel 2. tüüpi diabeedi ja metaboolse sündroomi olulise tekkeriskiga. Ema rasedusaegse alatoitumise mõju lapsele kirjeldas juba 20 aastat tagasi epidemioloog David Barker. Barkeri hüpoteesi järgi esineb rasedusaegse alatoitumisega emade lastel sagedamini kardiometaboolseid tüsistusi, nagu metaboolne sündroom, ateroskleroos. Emal rasedusaegne tugev emotsionaalne stress võib soodustada lastel kognitiivsete ja käitumuslike häirete, kardiometaboolsete ning neuropsühhiaatriliste haiguste teket.

Viimase kümnendi jooksul on mitmete uuringute tulemused näidanud, et viljastumiseelne ja -järgne, perinataalne ja postnataalne keskkond võivad mõjutada järglastel krooniliste haiguste tekkeriski hilisemas eas (1). Epidemioloogiliste uuringute põhjal on leitud tugevaim seos varajases lapseeas esinenud tervist mõjutavate tegurite ning täiskasvanueas kujunevate metaboolsete ja kardiovaskulaarsete haiguste vahel (1, 2). Loote varajase arenguperioodi jooksul on koed ja elundid eriti tundlikud välis- ja sisekeskkonna tegurite suhtes, kuid nende mõju pikaajalises perspektiivis on senini vähe uuritud (3). Hüpoteesi kohaselt määravad inimese tervist täiskasvanueas ka ema tervislik seisund raseduse ajal ning raseduse kulg (1).

Ülevaate eesmärk on esitada nüüdisaegseid teadmisi abistava reproduktiivtehnoloogia, rasedusega seotud haiguste (preeklampsia, rasedusaegne diabeet, loote kasvupeetus) ja ema tervisele ebasoodsate tingimuste (ülekaal, alatoitumine, stress) seose kohta lapse tervisega hilisemas eas.

Raseduse kulu lühi- ja pikaajalised mõjud lapse tervisele on kokkuvõtlikult esitatud joonisel 1.

ABISTAV REPRODUKTIIVTEHNOLOOGIA

Abistav reproduktiivtehnoloogia (ART) on meditsiiniliste võtete kogum, mida kasutatakse viljatuse korral raseduse saavutamiseks. ART hõlmab kehavälisest viljastamist (IVF), intratsütoplasmaatilist spermi injektsiooni (ICSI), emakasisest inseminatsiooni, embrüo külmutamist/sulatamist ja muna/seemneraku doonorlust (4). Maailmas on rohkem kui 7 miljonit last sündinud ART abil ning see arv aina kasvab (5). 2019. aastal sündis Eestis 440 last ehk 3,16% kõigist vastsündinutest kehavälise viljastamise abil (6).

ART puhul kasutatavad meetodid (hormonaalne stimulatsioon, manipulatsioonid embrüotel, sh külmutamine, pikaajaline kultuursöötmeel kasvatamine, embrüodiagnostika jt) võivad avaldada mõju embrüo epigeneetilistele protsessidele.

RASEDUS



- ART
- Preeklampsia
- Rasedusaegne hüpertensioon
- Hüperglükeemia (GDM, T1DM, T2DM)
- Alatoitumine/ülekaal
- Stress

MÕJU VASTSÜNDINUEAS



- Enneaegne sünd
- Väike sünnikaal
- SGA
- LGA
- Väärarendid

MÕJU TÄISKASVANUEAS



- Kardiovaskulaarsed haigused
- Metaboolne sündroom
- Neuroloogilised haigused
- Psühhiaatrilised haigused

ART – abistav reproduktiivtehnoloogia; GDM – gestatsioonidiabeet; T1DM – 1. tüüpi diabeet; T2DM – 2. tüüpi diabeet; SGA – gestatsiooniea suhtes väikesekasvuline laps; LGA – gestatsiooniea suhtes suurekasvuline laps

Joonis 1. Raseduse kulu mõju lapse tervisele varases ja hilisemas elus.

Viimased põhjustavad omakorda geenide teistsugust avaldumist, mida nimetatakse epigeneetiliseks reprogrammeerumiseks. Platsenta ja nabavädi geenide avaldumise ja metülatsiooni mustris on leitud erinevused loomulikul teel ning ART abil saavutatud raseduse korral. Küllaltki tuntud genoomseid imprintinguhäireid – Beckwithi-Wiedemanni ja Angelmani sündroomi – esineb sagedamini lastel, kes on sündinud ART kasutamise järgsest rasestumisest (5).

Kuna ART on suhteliselt uus tehnoloogia, mida on kasutatud vaid üle 40 aasta, on selle mõju hindamine järglase hilisemale tervisele piiratud (5). ART-järgseid lapse terviseriske võivad mõjutada mitmed tegurid, näiteks tekib ART järel sageli mitmikrasedus ja enneaegsus ning on raske eristada, kas nende häirete riski suurenemine on tingitud ARTst endast või on see ART kasutamise tagajärg (5).

Mitmed loomadel tehtud uuringud on näidanud, et ARTga kaasnevad protseduurid võivad soodustada endoteeli düsfunktsiooni ja jäikust, põhjustades arteriaalset hüpertensiooni *in vivo* (1). Harti ja Normani esitatud süstemaatilises ülevaates leiti, et IVFi abil eostatud järglastel on vererõhk ja vere paastuglukoosi tase kõrgemad ning keha rasvasisaldus suurem võrreldes spontaanselt eostatud järglastega (7). Guo ja kaastöötajate tehtud metaanalüüsis leiti samuti, et ART seondub kõrgema süstoolse

ja diastoolse vererõhuga, kuid laste kehamassiindeks, kolesterooli ja lipoproteiinide väärtused ei erinenud spontaanselt eostatud laste omast (8).

Rootsi sünniregistri andmete põhjal on leitud, et IVFi abil sündinud lastel on astma tekkerisk suurenenud sõltumata lapse soost ja sellest, kas ta on pärit üksik- või mitmikrasedusest. Absoluutne risk astma kujunemiseks on 5,6% (5). Millenniumikohordi uuringu andmetel esineb viljakushäirega vanematelt sündinud lastel oluliselt sagedamini astmat, vilistavat hingamist ja tarvidust kasutada astmavastaseid ravimeid (9). Mitmetes uuringutes ei ole leitud seost ART kasutamise ja kasvajate esinemise vahel lapseas (1, 5).

PLATSENTA ARENGUHÄIRE (ENNEAEGNE SÜND, ÜSASISENE KASVUPEETUS, PREEKLAMPISIA)

Platsenta on hädavajalik organ loote kasvu ja arengu jaoks. Häired platsenta implantaatsiooni ja arengus võivad negatiivselt mõjutada nii loote seisundit raseduse ajal kui ka sündinud lapse tervist. Ebapiisav tsütotrofoblastide invasioon ja emaka spiraalarterite remodelleerumine raseduse esimestel nädalatel seondub preeklampsia ja loote üsasise kasvupeetuse tekkega (1).

Preeklampsia on rasedusspetsiifiline haigus, mis tekib 2–8% rasedatel (10). Eestis on preeklampsia levimus viimasel viiel aastal

olnud 1,6–2,0% (6). Preeklampsiat diagnoositakse, kui pärast 20. rasedusnädalat tekib rasedal arteriaalne hüpertensioon (süstoolne vererõhk ≥ 140 mm Hg ja/või diastoolne ≥ 90 mm Hg) ning kaasneb vähemalt ühe teise organi funktsioonihäire (kõige sagedamini proteinuuria) või uteroplatsentaarne düsfunktsioon loote kasvupeetusega (1).

Preeklampsia korral on platsenta arenguhäire tõttu loote üsasine verevarustus, seega toitainetega varustus ja gaaside vahetus ebapiisav ning see võib põhjustada epigeneetilisi muutusi loote kudedes ja kudede funktsionaalsuses (11). Epigeneetiliste muutuste all mõistetakse geenide avaldumismustri muutust ilma DNA järjestuse muutuseta (3). Mitmetes uuringutes on täheldatud preeklampsia negatiivset mõju lapse kardiovaskulaar- ja närvisüsteemi talitlusele hilisemas eas (10, 12, 13).

Preeklampsia on enneaegse sünni ja üsasise kasvupeetuse oluline põhjus. Mõlemad tüsistused on isenesest sõltumatud riskitegurid lapse hilisema elu terviseprobleemide tekkeks. Enneaegne sünnid võib soodustada kardiovaskulaarsete, metaboolsete ja krooniliste neeruhaiguste teket hilisemas eas, põhjustades veresoonkonna kahjustusi, insuliini resistentsust ja teisi häireid. Rootsisis korraldatud uuringu põhjal on hüpertensiooni tekkerisk pöördvõrdelises korrelatsioonis raseduse kestusega enneaegselt sündinud lastel (14). Samuti võib enneaegselt sündinud lastel ka sõltumata bronhopulmonaalse düsplasia olemasolust tekkida eluaegne hingamisfunktsiooni häire. Viimane väljendub kroonilise kõha ja vilistava hingamisena (15).

Lisaks esinevad enneaegselt sündinud lastel sagedamini närvisüsteemi talitluse häired: kognitiivse funktsiooni langus, kõnehäire, õpivilumuste häired, autism ja eri tüüpi motoorikahäired. Väga enneaegselt sündinud kooliealistest ja noortest 35–50% vajavad lisaabi koolihariduse omandamiseks. Lisaks esinevad neil sagedamini tähelepanematus, ärevus, rigiidsus ja introvertsus (15).

Üsasisest kasvupeetust peetakse iseseisvaks riskiteguriks metaboolse sündroomi, 2. tüüpi diabeedi, neeru- ja kopsufunktsiooni kahjustuse, osteoporoosi, südame-veresoonkonnahaiguste ning närvisüsteemi arengu häirete tekkeks.

Emal preeklampsia on järglastel kujunevate vaskulaarsete häirete ja kõrgeenenud vererõhu sõltumatu riskitegur (14).

Davise ja kaastöötajate esitatud kirjanduse metaanalüüsis, mis hõlmas 10 uuringut 44 293 noorukiga, näidati, et preeklampsiale eksponeeritud lastel ja noortel oli keskmiselt vastavalt 2,4 mm Hg ja 1,4 mm Hg võrra kõrgem süstoolne ja diastoolne vererõhk (13). Palmsteni ja kaastöötajate läbiviidud kohortuuringus leiti, et 34–44aastastele inimestele, kelle emadel esines rasedusaegne hüpertensioon, oli sagedamini välja kirjutatud vererõhku langetavaid ravimeid (10).

Arvatakse, et järglaste kardiovaskulaarsete tüsistuste põhjuseks enneaegse sünni, üsasise kasvupeetuse ja emal preeklampsia korral on lapse mikro- ja makrovaskulaarsete struktuuride düsfunktsioon. Need tüsistused võivad olla tingitud arterite suurenenud jäikusest, kahjustunud endoteelist tingitud vasodilatatsioonist, aordi suuruse ja perifeersete kapillaaride tiheduse vähenemisest. Kirjeldatud muutuste täpne mehhanism ei ole teada, kuid need võivad olla põhjustatud ebaadekvaatsest elastiini sünteesist ja endoteeli düsfunktsioonist looteas (14).

Üheks arteriaalse hüpertensiooni võimalikuks tekkemehhanismiks järglastel arvatakse olevat neerufunktsiooni ja -arengu häirimine *in utero*. Loote nefrogenees toimub peamiselt raseduse 3. trimestril, samal ajal kujuneb rasedatel tavaliselt preeklampsia. Preeklampsia korral häirub platsenta puudulikkuse tõttu nefronite areng lootel, kujuneb glomerulaarne hüpertroofia, mis loob eelduse neerufunktsiooni häirimisele ja arteriaalse vererõhu tõusule hilisemas eas (12).

Huvitaval kombel mõjutab emal preeklampsia tekke aega ka loote sugu. Näiteks naistel, kes ootavad poisslast, esineb see häire sagedamini hiljem, pärast 37. rasedusnädalat. Tütartlast ootavatel naistel esineb sagedamini varajast preeklampsiat (17).

Lisaks kardiovaskulaarsetele haigustele on uuritud emal preeklampsia mõju teiste haigusseisundite kujunemisele järglastel. Soomes aastatel 1934–1944 sündinud täiskasvanutel, kelle emal oli olnud preeklampsia, ilmnes kahekordne risk insuldi tekkeks. Kui emal oli raseduse ajal gestatsioonihüpertensioon, siis insuldi tekke risk järglastel oli 1,4 korda suurem (18).

Preeklampsia seost metaboolsete haigustega järglastel on vähem uuritud ning ei ole leitud kindlaid seoseid (19). Helsingi sünnikohordi uuringu andmetel oli looteas emal

rasedusaegsele hüpertensioonile eksponeeritud hulgas enam neid, kes enne 62. eluaastat vajasis diabeediravimeid (20). Davise ja kaastöötajate avaldatud metaanalüüsis oli looteas preeklampsiale eksponeeritud laste ja noorukite kehamassiindeks (KMI) 0,62 kg/m² võrra suurem kui sama vanadel eakaaslastel (13).

Enam kui 250 000 uuritavat hõlmanud kohortuuringus ilmnes, et looteas preeklampsiale eksponeeritud laste hulgas esines sagedamini tserebraalparalüüsi, epilepsiat ja obstruktiivset uneapnoed, kusjuures haiguse raskus korreleerus preeklampsia raskusega emal (22). Epilepsia sagedasemat esinemist preeklampsiaga emade lastel leiti ka Taanis korraldatud epidemioloogilises uuringus, mis hõlmas 1 537 860 uuritavat (21).

Neuropsühhiaatriliste haiguste esinemissageduse kasv preeklampsiaga emade järglastel võib olla põhjustatud preeklampsia korral esinevast platsentaarsest puudulikkusest. Loote aju saab kriitilisel arenguetapil vähem hapnikku ja toitaineid ning see loob hiljem eeldused närvisüsteemi häirete kujunemiseks (22).

Seosed ema preeklampsia ja järglaste kognitiivsete võimete mahajäämuse vahel ei ole kindlat tõestust leidnud. Laste kognitiivsete oskuste mahajäämus võib olla tingitud ka enneaegsusest ja üsasisesest kasvupeetusest (10, 11, 23).

Mitmetes uuringutes on leitud seoseid preeklampsia ning hingamisteede nakkushaiguste, endokrinoloogiliste, hematoloogiliste haiguste ja kaasasündinud väärarendite vahel, kuid need on siiski pigem tingitud preeklampsiaga seotud enneaegsusest (24).

HÜPERGLÜKEEMIA RASEDUSE AJAL

Teisel ja kolmandal raseduse trimestril tekib füsioloogiline insuliiniresistentsus mitmete hormoonide (eeskätt inimese platsenta laktogeeni, kortisooli, progesterooni jt) sisalduse suurenemise tõttu organismis. Insuliinitundlikkuse vähenemine on vajalik, et loode saaks piisavalt glükoosi. Rasedusaegne diabeet (GDM) kujuneb siis, kui ema organismi insuliini tootmine ei kompenseeri piisavalt rasedusega seotud insuliiniresistentsust ning tekib hüperglükeemia, mis enamikul juhtudel taandub pärast sünnitust (2). Gestatsiooni diabeedi levimus kasvab üle

maailma (3). 2019. aastal oli 12,3%-l Eesti rasedatest rasedusaegne diabeet (6).

Peale GDMi põhjustavad raseduse ajal hüperglükeemiat 1. tüüpi diabeet (T1DM) ja 2. tüüpi diabeet (T2DM). 1. ja 2. tüüpi diabeeti esineb umbes 0,6%-l Eesti rasedatest (6). Veenvad uuringud näitavad, et rasedusaegsed hüperglükeemilised seisundid suurendavad järglastel hilisemas elus metaboolsete häirete, ülekaalu ja diabeedi tekkeriski (25).

Juba ligi 40 aastat tagasi näidati Pima indiaanlaste populatsioonis korraldatud uuringus, et II tüüpi diabeediga emade 15–19 aasta vanustest lastest 52% olid ülekaalulised ning 70%-l oli vanuses 23–45 aastat II tüüpi diabeet (26, 27). Hüperglükeemia eksponeeritud laste kehamassiindeks on suurem kui sellele mitteeksponeeritud lastel (25, 27). Kui emal on raseduse ajal GDM, on lapsel II tüüpi diabeeti haigestumise risk 4–8 korda suurem (2, 25, 28). Rasedusaegne hüperglükeemia seondub järglaste sagedasemate diabeetiliste mikro- ja makrovaskulaarsete tüsistustega: diabeetiline nefropaatia, neuropaatia ja kardiovaskulaarsed haigused (25). Peale suurenenud diabeediriski võimendab ema rasedusaegne hüperglükeemia järglastel geneetiliste ja teiste riskitegurite rolli metaboolse sündroomi patogeneesis (2). Metaboolne sündroom on leitud 15%-l GDMile eksponeeritud ja 4,9%-l GDMile mitteeksponeeritud lastest vanuses 6–11 aastat (29).

Üsasisesest hüperglükeemiat on seostatud lastel kognitiivse võimekuse kerge vähenemisega, kuid see võib olla mõjutatud ka vanemate haridustasemest ning sotsiaal-majanduslikust staatusest (28). Üheks võimalikuks mehhanismiks peetakse hüperglükeemia otsesest toksilist toimet loote kudedesse, teiseks mehhanismiks aga epigeneetilisi muutusi loote rakkudes. Ema kõrge veresuhkrutase võib mõjutada loote ajurakke, kõhunäärme β-rakke, adipotsüüte, lihasrakke ja nefroneid. Nii on leitud, et looteas diabeedile eksponeeritud lastel on kõhunäärme β-rakkudest insuliini sekretsioon 40% võrra väiksem. Lisaks leiti neil vähenenud paastuinkretiinide sekretsioon ja söögijärgne glükagooni supressioon, mistõttu võib areneda glükoositalumatus. Eelnimetatud protsessid võivad olla järglastel diabeedi tekkes võtmetegurid (2, 25).

Ema rasedusaegsed metaboolsed häired põhjustavad samuti epigeneetilisi muutusi,

mis koos geneetiliste ja elustiili teguritega soodustavad metaboolsete haiguste kujunemist järglastel (25). Kirjeldatud on mitmeid epigeneetilisi muutusi. Näiteks diabeedile eksponeeritud loodete naba-väadis ja platsentakoes esineb madalam mesodermspetsiifilise transkripti (MEST) metülatsiooni tase (2). MEST metülatsiooni madalat taset seostatakse adipoossuse kujunemisega (25).

RASEDUSAEGSED EMA TERVISELE EBASOODSAD TINGIMUSED: ALATOITUMINE, ÜLEKAAL, PSÜHHOLOOGILINE STRESS

Emalatoitumine

Emal krooniline alatoitumine raseduse ajal põhjustab lastel üsasisest kasvupeetust ning kardiometaaboolseid muutusi hilisemas eas (1). 2001. aastal avaldasid Hales ja Barker säästliku fenotüübi hüpoteesi, mis on tänapäeval tuntud kui Barkeri hüpotees. Selle kohaselt muudab raseda alatoitumine loote glükoosi ja insuliini metabolismi, mis soodustab 2. tüüpi diabeedi ja metaboolse sündroomi ning kardiovaskulaarsete haiguste arengut järglasel. Emalt saadavate toitainete nappuse korral tekib lootel rohkem insuliini retseptoreid, kuid insuliini signaalteede hulk loote skeletilihastes ei muutu ning glükoosi ei liigu rakkudesse ja loote kasv peetub (30).

Säästliku fenotüübi hüpotees on leidnud kinnitust mitmetes uuringutes ning selle mehhanismi mõistmisest võiks olla kasu 2. tüüpi diabeedi ennetamisel (31). Raseda alatoitumine on seotud arteriaalse hüpertensiooni, parema vatsakese hüpertroofia, düslipideemia, ateroskleroosi ning stressist tingitud glükoositalumatuse tekkega järglastel. Arvatavasti mängivad ka siin olulist rolli geenide ekspressiooni muutused ehk epigeneetiline reprogrammeerimine (1).

Emal ülekaal ja rasvumine

21. sajandi üheks oluliseks probleemiks on ülekaalu ja rasvumise epideemia. 2016. aastal hinnati 56% Eesti täiskasvanutest ülekaalulisteks, 21% rasvunuteks (32). Aastate 1980–2008 jooksul tõusis kehamassiindeks keskmiselt meestel 0,9–1,1 kg/m² võrra ja naistel 0,5 kg/m² võrra iga kümne aastaga ning see tendents jätkab kasvamist. Rasvumine soodustab oluliselt glükoosi intolerantsuse, insuliiniresistentsuse, düslipideemia

ja β -rakkude düsfunktsiooni teket, mis viib 2. tüüpi diabeedi sagenemisele (25).

Ülekaalulisi ja rasvunuid on enam ka rasedate hulgas ning sellega seondub gestatsioonidiabeedi esinemissageduse tõus. Gestatsioonidiabeedi esinemissagedus on võrreldes 2011. aastaga, kui võeti kasutusse praeguseini kehtivad diagnoosikriteeriumid, neljakordistunud, olles vastavalt 2011. aastal 3,0% ja 2019. aastal 12,3% (6). Üsasisene eksponeeritus hüperglükeemiale seostub järglaste ülekaalu, rasvumise, II tüüpi diabeedi ja metaboolse sündroomi suurema tekkeriskiga (1).

Emal psühholoogiline stress

Rasedusega kaasneb sageli ärevus ja depressioon, sagedamini esineb seda raseduse lõpus ja sünnitusjärgses perioodis. Juba Hippokrates 400 aastat eKr rõhutas emotsioonide tähtsust rasedustulemuste mõjutajana (33). Emal perinataalne depressioon (eriti raseduse ajal) on seotud depressiooni suurema tekkeriskiga lapse täiskasvanueas (34).

Emal tugev rasedusaegne psühholoogiline stress võib negatiivselt mõjutada järglaste neuroendokriinset, kognitiivset ja emotsionaalset võimekust. Stress suurendab kognitiivsete ja käitumuslike häirete ning neuropsühhiaatriliste haiguste tekkeriski rasedal (35, 36). Tugev psühholoogiline stress rasedal on seotud suurenenud riskiga vaimsete häirete arenguks lastel. Neil lastel, kelle emal rasedus langes 1940. aastasse, kui Saksamaa ründas Hollandit, esines skisofreeniat 1,5 korda sagedamini (33). Ka nende täiskasvanute hulgas, kes olid looteas üle elanud 1976. aasta Tangshani maavärina Hiinas, oli skisofreeniat üle 3 korra enam ning nende hulgas, kes elasid selle maavärina üle lootea esimesel trimestril, oli skisofreeniat üle 7 korra enam kui neil, kes polnud maavärinale eksponeeritud (37).

Üsasisese stressi tagajärjel tekib tõenäoliselt hüpotalamuse-hüpofüüsi-nerupealise telje liigne aktivatsioon, mis tekitab eelsoodumuse metaboolsete ja kardiovaskulaarsete haiguste kujunemiseks (34). Loomkatsed rottidega on näidanud, et üsasisese stressi järel oli järglastel märgatavalt tugevam adrenokortikotroopse hormooni ja kortikosterooni vastus füüsilisele ja psühholoogilisele stressile (35).

Van der Berghi ja kaastöötajate andmetel esinesid stressile eksponeeritud emade lastel

struktuuri ja funktsiooni muutused mitmes ajuregioonis: prefrontaalses, parietaalses ja temporaalses sagaras, samuti väikeajus, hipokampuses ja amügdalas. Muutused olid seotud laste käitumusliku, kognitiivse ja emotsionaalse arenguga ning vastuvõtlikkusega psühhiaatrilistele haigustele. Kindlasti tuleb arvestada ka geneetiliste ja epigeneetiliste tegurite mõju aju arengule (36).

KOKKUVÕTE

Raseduse kulg mõjutab nii ema kui ka lapse tervist hilisemas eas. Hiljutiste uuringute tulemused kinnitavad tüsistunud raseduse mõju krooniliste haiguste tekkele järglastel hilisemas elueas. Raseduse ajal ema tervisele ebasoodsad seisundid – gestatsioonidiabeet, depressioon, alatoitumine, rasvumine, preeklampsia jt – põhjustavad epigeneetilisi muutusi lootel, mis omakorda viivad geenide teistsuguse avaldumiseni. Mõnede geenide vaigistamine või aktiveerimine looteas võib kutsuda esile muutusi kogu organismis ja niimoodi soodustada krooniliste haiguste teket tulevikus. Uuringud selles vallas aitavad täiskasvanuea haiguste tekkemehhanisme paremini mõista ja seeläbi neid ennetada.

SUMMARY

The relationship between the course of pregnancy and the health of the child in adult life

Angelina Strelkova¹
Supervisor: Kristiina Rull²

Health in adult life is determined by the fetal environment in the uterus. The fetal programming of adult disease hypothesis has been confirmed in several studies in recent decades. The aim of this review was to present the current knowledge on the effect of assisted reproductive techniques, preeclampsia, diabetes before and during pregnancy, maternal undernutrition and obesity, as well as psychological stress during pregnancy on the offspring's medical problems in future life.

Assisted reproductive technologies have been associated with an increased risk for cardiovascular disease (higher blood pressure, endothelial dysfunction) and asthma. Higher arterial blood pressure and body

mass index, endothelial dysfunction, an increased risk for stroke, epilepsy, cerebral palsy and cardiovascular disease have been found in children exposed to preeclampsia. Hyperglycaemia during pregnancy is associated with a significant risk for type 2 diabetes and metabolic syndrome. The effects of maternal undernutrition on the child were already described by the epidemiologist David Barker 20 years ago. According to Barker's hypothesis, the children of mothers with poor nutrition during pregnancy are more likely to have cardiometabolic complications: metabolic syndrome, atherosclerosis and others. Severe maternal psychological stress during pregnancy can facilitate cognitive and behavioural disorders, cardiometabolic and neuropsychiatric diseases in children. Despite the results of several epidemiological studies, the cause and the mechanism of several associations are still unclear and further research is needed to better understand the pathophysiology of these diseases and to develop preventive methods.

KIRJANDUS / REFERENCES

1. Von Ehr J, von Versen-Höynck F. Implications of maternal conditions and pregnancy course on offspring's medical problems in adult life. *Arch Gynecol Obstet* 2016;294:673–9.
2. Burlina S, Dalfrà MG and Lapolla A. Short- and long-term consequences for offspring exposed to maternal diabetes: a review. *Maternal-Fetal & Neonat Med* 2019;32:687–94.
3. Franzago M, Fraticelli F, Stuppia L, Vitacolonna E. Nutrigenetics, epigenetics and gestational diabetes: consequences in mother and child. *Epigenetics* 2019;14:215–35.
4. Adamson GD, de Mouzon J, Chambers GM, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology: world report on assisted reproductive technology, 2011. *Fertil Steril* 2018;110:0015–282.
5. Berntsen S, Söderström-Anttila V, Wennerholm U-B, et al. The health of children conceived by ART: "the chicken or the egg?". *Hum Reprod Update* 2019;25:137–58.
6. Raseduse andmebaas [Internet]. Tervise Arengu Instituut [päring 10.01.2021]. Kättesaadav: https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__01Rahvastik__02Synnid/SR42.px.
7. Hart R, Norman RJ. The longer-term health outcomes for children born as a result of IVF treatment: Part I—General health outcomes. *Hum Reprod Update* 2013;19:232–43.
8. Guo XY, Liu XM, Jin L, et al. Cardiovascular and metabolic profiles of offspring conceived by assisted reproductive technologies: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2017;107:625–31.
9. Carson C, Sacker A, Kelly Y, Redshaw M, Kurinczuk JJ, Quigley MA. Asthma in children born after infertility treatment: findings from the UK Millennium Cohort Study. *Hum Reprod* 2013;28:471–9.
10. Goffin SM, Derraik JGB, Groom KM, Cutfield WS. Maternal preeclampsia and long-term offspring health: Is there a shadow cast? *Pregnancy Hypertens* 2018;12:11–15.
11. Bokslag A, van Weissenbruch M, Mol BW, Groot CJM. Preeclampsia: short- and long-term consequences for mother and neonate. *Early Human Development* 2016;102:47–50.
12. Turbeville HR, Sasser JM. Preeclampsia beyond pregnancy: long-term consequences for mother and child. *Am J Physiol Renal Physiol* 2020;318:1315–26.
13. Davis EF, Lazdam M, Lewandowski AJ, et al. Cardiovascular Risk factors in children and young adults born to preeclamptic pregnancies: a systematic review. *Pediatrics* 2012;129:1552–61.
14. Chehade H, Simeoni U, Guignard J-P, Boubred F. Preterm birth: long term cardiovascular and renal consequences. *Current Pediatric Reviews* 2018;14:219–26.

¹ student, Faculty of Medicine, University of Tartu, Estonia, ² Women's Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia

Correspondence to: Angelina Strelkova angelina.strelkova@gmail.com

Keywords: pregnancy, offspring, assisted reproductive technologies, preeclampsia, hyperglycaemia, stress

15. Luu TM, Rehman Mian MO, Nuyt AM. Long-term impact of preterm birth. *Clin Perinatol* 2017;44:305–14.
16. Salam RA, Das JK and Bhutta ZA. Impact of intrauterine growth restriction on long-term health. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2014;17:249–54.
17. Broere-Brown ZA, Adank MC, Benschop L, et al. Fetal sex and maternal pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Biol Sex Differences* 2020;11.
18. Kajantie E, Eriksson JG, Osmond C, Thornburg K, Barker DJP. Pre-eclampsia is associated with increased risk of stroke in the adult offspring: the helsinki birth cohort study. *Stroke* 2009;40:1176–80.
19. Thoulass JC, Robertson L, Denadai L, et al. Hypertensive disorders of pregnancy and adult offspring cardiometabolic outcomes: a systematic review of the literature and meta-analysis. *J Epidemiol Community Health* 2015;70:414–22.
20. Kajantie E, Osmond C, Eriksson JG. Gestational hypertension is associated with increased risk of type 2 diabetes in adult offspring: the Helsinki Birth Cohort Study. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:1–7.
21. Wu CS, Sun Y, Vestergaard M, et al. Preeclampsia and risk for epilepsy in offspring. *Pediatrics* 2008;122:1072–8.
22. Nahum Sacks K, Friger M, Shoham-Vardi I, et al. Long-term neuropsychiatric morbidity in children exposed prenatally to preeclampsia. *Early Hum Dev* 2019;130:96–100.
23. Ananth CV, Friedman AM. Ischemic placental disease and risks of perinatal mortality and morbidity and neurodevelopmental outcomes. *Semin Perinatol* 2014;38:151–8.
24. Wu CS, Nohr EA, Bech BH, et al. Health of children born to mothers who had preeclampsia: a population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:1–10.
25. Agarwal P, Morriveau TS, Kereliuk SM, Doucette CA, Wicklow BA, Dolinsky VW. Maternal obesity, diabetes during pregnancy and epigenetic mechanisms that influence the developmental origins of cardiometabolic disease in the offspring. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2018;55:77–101.
26. Pettitt DJ, Baird HR, Aleck KA, Bennett PH, Knowler WC. Excessive obesity in offspring of Pima Indian women with diabetes during pregnancy. *N Engl J Med* 1983;308:242–5.
27. Dabelea D, Knowler WC, Pettitt DJ. Effect of diabetes in pregnancy on offspring: follow-up research in the Pima Indians. *J Matern Fetal Med* 2000;9:83–8.
28. Damm P, Houshmand-Oeregaard A, Kelstrup L, Lauenborg J, Mathiesen ER, Clausen TD. Gestational diabetes mellitus and long-term consequences for mother and offspring: a view from Denmark. *Diabetologia* 2016;59:1396–9.
29. Nelson RG, Morgenstern H, Bennett PH. Intrauterine diabetes exposure and the risk of renal disease in diabetic Pima Indians. *Diabetes* 1998;47:1489–93.
30. Hales CN, Barker DJP. The thrifty phenotype hypothesis. *British Med Bulletin* 2001;60:5–20.
31. Vaag AA, Grunnet LG, Arora GP, Brons C. The thrifty phenotype hypothesis revisited. *Diabetologia* 2012;55:2085–8.
32. World Health Organization. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> [päring 17.03.2021]. Kätesaadav: <https://www.who.int/data/gho/data/indicators>.
33. Talge NM, Neal C, Glover V. Antenatal maternal stress and long-term effects on child neurodevelopment: how and why? *Child Psychol Psychiatr* 2007;48:245–61.
34. Tirumalaraju V, Suchting R, Evans J, et al. Risk of depression in the adolescent and adult offspring of mothers with perinatal depression. *JAMA Network Open* 2020;3:1–14.
35. Brunton PJ. Effects of maternal exposure to social stress during pregnancy: consequences for mother and offspring. *Reproduction* 2013;146:175–89.
36. Van den Bergh BRH, Dahnke R, Mennes M. Prenatal stress and the developing brain: Risks for neurodevelopmental disorders. *Develop Psychopathol* 2018;30:743–62.
37. Guo C, He P, Song X, Zheng X. Long-term effects of prenatal exposure to earthquake on adult schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2019;215:730–5.

LÜHIDALT

Vaktsineerimine on Euroopas ära hoidnud poole miljoni eaka inimese surma COVID-19-infektsiooni tõttu

WHO Euroopa regiooni esindus kogub igal nädalal liikmesriikidest andmeid COVID-19 leviku, vaktsineerimise ja suremuse kohta earühmade kaupa.

Äsja avaldati 33 WHO Euroopa esinduse liikmesriigi andmed üle 60aastaste isikute COVID-19 vastu vaktsineerimise ja koroonasse suremuse kohta ajavahemikul detsembrist 2020 kuni novembrini 2021. Analüüsiti eeldatavat suremust selle earühma vaktsineerimata isikutel võrdlevalt tege-liku suremusega vaktsineeritud isikutel ja hinnati protsentuaalselt, kui paljudel juhtudel hoidis vaktsineerimine sel ajavahemikul

ära letaalse lõppe COVID-19-sse haigestunutel.

Kogu regiooni kohta eeldati sel ajavahemikul 911 302 üle 60aastase isiku surma COVID-19 tõttu, tegelikult registreeriti 469 186 surma. Seega hoidis vaktsineerimine ära 51% eeldatavatest surmajuhtumitest. Samas on piirkonna eri maades erinev hõlmatus vaktsineerimisega ning erinevad suremuse ja vaktsineerimise tõhususe näitajad.

Parimate tulemusteni on jõudnud Island, kus kõik üle 60aastased inimesed on vaktsineeritud ja hinnangulistelt on see ära hoidnud 91% nende COVID-19-st põhjustatud surmadest. Eesti kuulub oma vastavate näitajate pooldest keskmike hulka: vaktsineeritud on 72% eakatest, ära on hoitud 34% surmadest.

Meist parem on olukord Soomes ja Leedus, kus on vaktsineeritud vastavalt 92% ja 75% ning välditud vastavalt 72% ja 45% surmadest. Lätis on vaktsineeritud 64% eakatest ja välditud 29% surmadest. Nukraim on olukord Ukrainas – vaktsineeritud on 20% eakatest ning see on ära hoidnud vaid 6% surmadest.

Kuna eakatel on COVID-19 teadaolevalt raskema kuluga ja lõpe sagedamini letaalselt, kinnitavad esitatud andmed veenvalt vaktsiinide tõhusust haiguse letaalse lõppe ja üldisemalt ka haiguse raskema kulu ärahoidmisel.

REFEREERITUD

Meslé MMI, Brown J, Mook P, et al. Estimated number of deaths directly averted in people 60 years and older as a result of COVID-19 vaccination in the WHO European Region, December 2020 to November 2021. *Euro Surveill* 2021;26. Doi: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.47.2101021.