
Prematurers hälsa i livsloppet

EERO KAJANTIE

HUVUDBUDSKAP:

- Ett barn av tio i världen föds prematurt, före graviditetsvecka 37.
- De flesta av prematurt födda barn och vuxna har god hälsa. Men de har i genomsnitt något högre risk för flera fysiska och psykiska sjukdomar eller högre nivåer av riskfaktorer såsom högre blodtryck, sämre glukostolerans, obstruktiv lungfunktionsnedsättning, lägre nivåer av fysisk aktivitet och kondition, lägre resultat i kognitiva test och karakteriseras av "preterm behavioural phenotype" – en typisk kombination av karaktärsdrag som innefattar ökat inåtriktat och minskat utåtriktat problembeteende, uppmärksamhetsstörningar och försiktighet i sociala relationer.
- Prematurt födda har i genomsnitt lägre nivå av funktionell reserv i flera organsystem i ung vuxen ålder, det vill säga nära den fysiologiskt optimala tidpunkten. Då den funktionella reserven minskar med åldern, kan före detta prematurer nå en symtomframkallande låg nivå i yngre ålder än andra.
- Prematurt födda kvinnor och män har mera sällan egna barn än de som är födda i fullgången tid.
- Prematuritet och andra perinatale faktorer bör vara en rutinmässig del av en fullständig anamnes hos patienter i alla åldrar.

Inledning

Tio procent av alla barn i världen och drygt fem procent i Finland föds prematurt, före graviditetsvecka 37 (1). Utvecklingen i världen av prematurt födda barn är en av de senaste decenniernas viktigaste medicinska framgångshistorier. Numera överlever över 90 procent av alla prematurer i världen den neonatala perioden (1).

Största delen av framstegen inom prematurvården baserar sig på relativt enkla åtgärder såsom gratis rutinmässig mödravård, neonatal upplivning vid behov, sondmatning och reglering av det prematura barnets kroppstemperatur, i dag ofta känguruvård med hud mot hud-kontakt (2). I Finland och andra höginkomstländer har dessa åtgärder utvecklats mycket sedan andra världskriget, och samma utveckling har senare skett mer eller mindre överallt i världen.

I höginkomstländer introducerades intensivvård av prematurer på 1960- och 1970-talet, vilket sedan dess fortlöpande har förbättrat prognosen även för de minsta. Kring 1980 skrevs 69 procent av mycket små prematurer (se definitioner i tabell 1) på Helsingfors universitetscentralsjukhus HUCS ut levande (3). Nu är motsvarande siffra i Finland över 90 procent. Bland de minsta kräver den förbättrade prognosen avsevärda resurser: till exempel i Helsingforsregionen utgör mycket prematura

SKRIBENT

Eero Kajantie är specialläkare i pediatrik, klinisk genetik och hälsovård. Han arbetar som professor i livscykelmedicin vid Uleåborgs universitet, som gästprofessor i pediatrik vid Norges teknisk-naturvetenskapelige universitet i Trondheim samt som forskningschef vid Institutet för hälsa och välfärd. Hans forskargrupp undersöker olika aspekter av fosterstadiets inverkan på hälsan under livsloppet och har särskilt inriktat sig på studier av prematurfödda vuxna i hög- och låginkomstländer.

barn 0,7 procent av alla nyfödda, men står för 21 procent av alla hälso- och sjukvårdskostnader under det första levnadsåret (4). Även om avancerad vård av måttligt och lätt prematura i låg- och mellaninkomstländer anses ha minskat den globala ojämlikheten i prematura barns överlevnad, kvarstår en enorm överlevnadsklyfta bland extremt prematura. I dagsläget överlever 9 av 10 i höginkomstländer, men endast 1 av 10 i låginkomstländer (2).

Prematurt födda i ett livsloppsperspektiv

Livsloppsforskning på prematurt födda utförs oftast i tre typer av kohortstudier. Kohorter

Tabell 1. Definitioner av olika grupper av prematurt födda. Bland grupper med rutinmässig ultraljudsmätning av gestationsåldern (i höginkomstländer från och med slutet av 1980-talet) är definitionen av grupper vanligen baserad på gestationsåldern; i andra sammanhang är definitioner ofta baserade på födelsevikt. Mätning med ultraljud har blivit vanligare även i medel- och låginkomstländer, och man har därför i stället för begreppet "låg födelsevikt", introducerat begreppet "liten sårbar nyfödd" (*small vulnerable newborn*), som kan delas in i dels prematur (liten eller normalstor för graviditetens längd), dels fullgången, liten för graviditetens längd.

Svenska	Engelska	Veckor plus dagar efter den senaste menstruationens början
Baserat på gestationsålder		
Fullgången	Full term	37+0 till 42+0
Övergången	Post term	42+1 eller senare
Prematur	Preterm	36+6 eller tidigare
Lätt prematur	Late preterm, LP	34+0 till 36+6
Måttligt prematur	Moderately preterm, MP	32+0 till 33+6
Mycket prematur	Very preterm, VP	31+6 eller tidigare ¹
Extremt prematur	Extremely preterm, EP	27+6 eller tidigare
Baserat på födelsevikt		
Låg födelsevikt	Low birth weight, LBW	2 500 g eller mindre
Mycket låg födelsevikt	Very low birth weight, VLBW	1 500 g eller mindre
Extremt låg födelsevikt	Extremely low birth weight, ELBW	1 000 g eller mindre
Baserat på gestationsålder och intrauterin tillväxt		
Prematur, normalstor för graviditetens längd	Preterm appropriate for gestational age, AGA	36+6 eller tidigare, relativ födelsevikt över 10:e percentilen ³
Prematur, liten för graviditetens längd	Preterm small for gestational age, SGA	36+6 eller tidigare, relativ födelsevikt under 10:e percentilen ³
Fullgången, liten för graviditetens längd	Term small for gestational age, SGA	37+0 till 42+0 relativ födelsevikt under 10:e percentilen ³
"Liten sårbar nyfödd" ²	Small vulnerable newborn ²	Någon av de tre föregående grupperna

¹ Beroende på sammanhang kan mycket prematur avse antingen alla födda vecka 31+6 eller tidigare eller enbart de som är födda mellan veckorna 28+0 och 31+6.

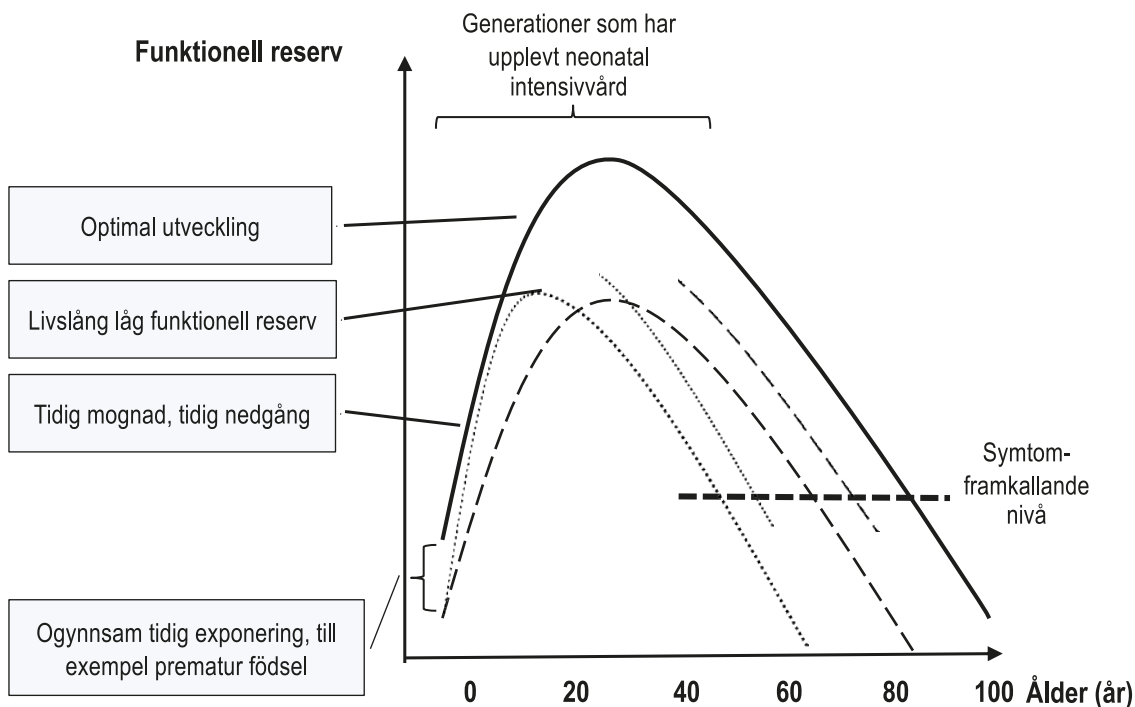
² "Liten sårbar nyfödd", *small vulnerable newborn* (1), är ett relativt nytt begrepp som används mest i internationell statistik.

³ Relativ födelsevikt = födelsevikt i förhållande till gestationsåldern. I internationell statistik används oftast en av de internationella födelseviktsreferenserna och 10:e percentil som gränsvärde. Det avviker avsevärt från SGA-definitionen i kliniskt bruk, som för nyfödda i Finland baserar sig på nationell födelseviktsreferens och definierar SGA som mindre än -2 SD.

För enkelhetens skull används in denna artikel även termen "små prematurer" för att sammanfatta studier hos individer födda mycket prematura (31+6 eller tidigare) eller med mycket låg födelsevikt (1 500 g eller mindre).

som fokuserar på prematuritet består vanligen av en grupp av prematurer som är födda i ett visst geografiskt område eller som har behandlats på en specifik neonatal intensivvårdsavdelning och följs upp tillsammans med en kontrollgrupp. Ett exempel på sådana studier i Finland är HeSVA-studien (*Helsinki Study of Very Low Birth Weight Adults*) (5, 6), som undersöktes senast vid 35–40 års ålder tillsammans med en motsvarande norsk kohortstudie. Ett annat exempel är *Ester*

Preterm Birth Study (7), som innefattar prematurt födda under alla graviditetsveckor i norra Finland. PIPARI-kohorten (8) i Åbo har senast undersökts vid 17 års ålder. För uppföljningsstudier bland små prematurer lämpar sig oftast denna studiedesign bäst. Sådana kohortstudier är dock ofta relativt små, med ett tiotal och upp till några hundra deltagare. För att kringgå detta har de flesta forskare på senare tid deltagit i multikohortpublikationer med data från flera kohorter (9-11).



Figur 1. Hypotetiska livsloppsbanor för kroppens funktionella reservegenskaper, såsom kognitiva förmågor, aerobisk kondition, muskelstyrka, lungfunktion och skelettets mineraltäthet. Dessa egenskaper når vanligen sin kulmen i ung vuxen ålder, varefter de minskar genom resten av livet. De flesta studier pekar på att prematurer, särskilt små prematurer, har lägre nivå av funktionell reserv nära "kulmen". Därför kan de förväntas nå en symtomframkallande låg nivå i yngre ålder än hos de som är födda efter en fullgången graviditet, men få studier har följt upp prematurer ända upp till den åldern. Vissa studier har även visat på tidig mognad under puberteten, vilket har lett till förslag om en livsloppsbanas som kan kännetecknas av tidig mognad till priset av tidig nedgång i funktionell reserv. Denna hypotes håller på att testas i pågående studier.

För livsloppsforskning bland de stora grupperna av måttligt eller lätt prematurt födda använder man ofta populationskohortstudier. Exempel i Finland är norra Finlands födelsekohort 1966 och 1986 (12), Helsingfors födelsekohort (*Helsinki Birth Cohort Study 1924–1944*) (13), och studien Young (14). Även om de flesta välkända födelsekohortstudier har gjorts i höginkomstländer, finns det motsvarande kohortstudier med information om graviditetslängd även i låg- eller medelinkomstländer (15). De har en i stort sett outnyttjad potential för livsloppsforskning bland prematurt födda.

En unik resurs för livsloppsforskning är registerstudier, där man kan kombinera data från olika nationella register för flera miljoner personer. I Norden är möjligheterna för registerlänkning särskilt goda tack vare nationellt personnummer (16). Prematurer identifieras via födelseregister. Finland införde födelseregister 1987, men Danmark, Norge och Sverige redan 1967–1973, vilket betyder att man redan nu kan komma upp till medelålders personer i

uppföljningsstudier. De nordiska födelseregistren har under årens lopp lagt till fler variabler och inrättat specifika register för små prematurer med mycket detaljerad information om neonatal intensivvård. Det förbättrar möjligheterna att gå vidare från deskriptiva studier till studier som utnyttjar kvasiexperimentell design, till exempel för att jämföra långtidsresultat från olika behandlingsalternativ.

Teoretiskt ramverk

Även om prematura födselar kan ha varierande orsaker, är den gemensamma nämnaren att de viktigaste exponeringarna äger rum under en tid som normalt skulle ingå i fosterstadiet. Särskilt hos små prematurer avviker den extrauterina miljön avsevärt från miljön i livmodern under en normal graviditet. Teorin *Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD)* hävdar att det finns känsliga perioder under utvecklingen, när specifika exponeringar kan resultera i bestående justeringar i krop-

pens funktioner och dess funktionella reserv, som i sin tur påverkar hälsan resten av livet (och möjligen nästa generations hälsa). Teorin *Predictive Adaptive Responses (PAR)* avser att justeringarna har utvecklats under evolutionen: tidiga exponeringar ger organismen signaler om att anpassa sin tillväxt, metabolism och reproduktion till en miljö som sannolikt kommer att råda under livet. Detta kan resultera i divergerande livsloppsbanor (figur 1), som kan testas i uppföljningsstudier hos prematurt födda barn och vuxna (17).

För tillfället pekar de flesta studier på att prematurer, särskilt små prematurer, har lägre nivå av funktionell reserv i flera organsystem i ung vuxen ålder, det vill säga nära den fysiologiskt optimala tidpunkten (figur 1). Enligt teorin kan före detta prematurer förväntas nå en symtomframkallande låg nivå i yngre ålder än de som är födda efter en fullgången graviditet. Än så länge har dock få studier kunnat följa prematurer upp till den åldern.

Forskning tyder på att så gott som alla organsystem kan drabbas, även om vissa system kan vara känsligare än andra. Detta illustreras av bland annat studier om dödlighet av alla orsaker, som i ung vuxen ålder är 1,4-faldig hos måttligt eller mycket prematurt födda. Risken är förhöjd i de flesta dödsorsakskategorierna; ingen enstaka dödsorsak sticker ut (18). Multimorbiditet är också vanligare bland före detta prematurer. Bland barn och unga har prematurt födda mer än fördubblad risk att ha två eller fler kroniska sjukdomar, och mer än fyrfaldig risk att ha fyra eller fler kroniska sjukdomar. Också i det här fallet finns det inga särskilda diagnoskategorier som sticker ut mer än andra (19).

Kroppsstorlek och kroppssammansättning

Vuxna födda som små prematurer är i genomsnitt ungefär fem centimeter kortare än vuxna födda efter en fullgången graviditet (9). De har en något smalare kroppsbyggnad, och för det mesta beror det på lägre andel fettfri massa (6). I de flesta studier finns det ingen skillnad i den totala fettmängden, men det har föreslagits att små prematurer som vuxna kan ha större mängd abdominalt fett som potentiellt är skadligt i metabolt hänseende (20). En studie som mätte fett i bukhålan samt i lever och muskler med magnetspektroskopi kunde trots adekvat statistisk kraft inte påvisa några som helst skillnader mellan vuxna födda som små prematurer och deras syskon födda efter en fullgången graviditet (21).

Kardiometabola riskfaktorer och sjukdomar

Prematurt födda vuxna har i genomsnitt högre blodtryck och sämre glukostolerans än de som är födda efter fullgången tid. Ju tidigare man är född, desto högre är de här riskfaktorerna (5, 7, 22). Studier om lipidhalter i plasma ger inte lika konsekventa resultat (22). Trots ökade riskfaktorer, finns det fortfarande relativt begränsad evidens om manifesta kardiometabola sjukdomar hos prematurt födda vuxna. En svensk registerstudie visade en 1,5-faldig risk för koronarsjukdom hos prematurt födda, men studien kunde följa upp individer endast upp till 43 års ålder (23).

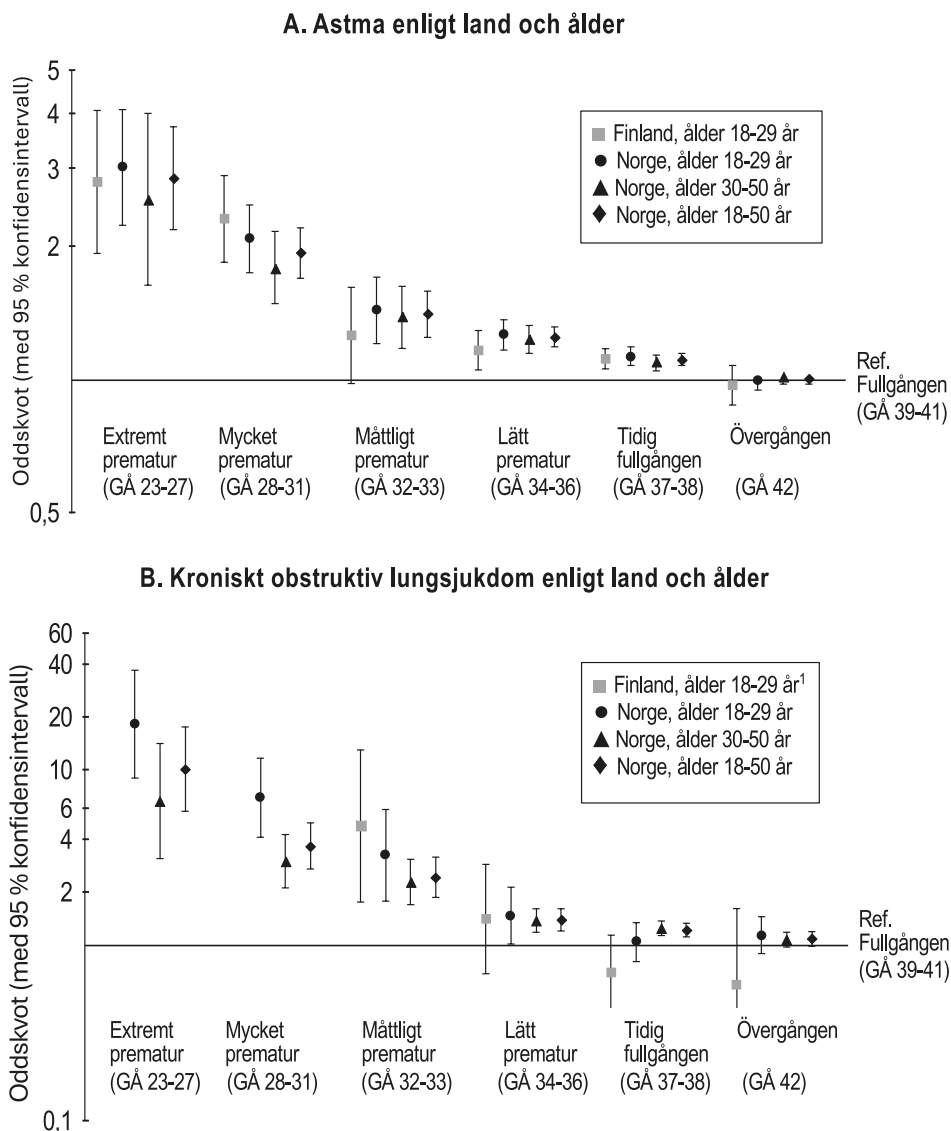
Nordiska registerstudier har även visat på ökad risk för hjärtsvikt (24) hos vuxna födda som prematurer. Diagnoserna i registren är heterogena och kan vara ett resultat av ett antal olika kliniska scenarier. Däremot har MRI-studier bland vuxna födda som små prematurer påvisat förändringar i hjärtats struktur inklusive ökad vänsterkammarmassa samt försämrad systolisk funktion, särskilt i höger kammare, redan i ung vuxen ålder (25). Detta kan vara ett resultat av ökat blodtryck i lungartärerna bland annat vid bronkopulmonell dysplasi (BPD; kronisk lungsjukdom bland små prematurer). Om detta är förklaringen till hjärtsviktsdiagnoserna i registren är oklart, men denna omständighet understryker i vilket fall som helst vikten av uppföljningsstudier och klinisk vaksamhet hos före detta små prematurer med en historia av BPD.

Fysisk aktivitet och motoriska färdigheter

Vuxna födda som små prematurer är avsevärt mindre fysiskt aktiva än de som är födda i fullgången tid (26). Hos små prematura barn är de motoriska färdigheterna en av de mest drabbade egenskaperna. Motoriska färdigheter har inte beforskats särskilt mycket i vuxen ålder, men en färsk studie visar att sämre motoriska färdigheter, tillsammans med problem med synen, förklarar en stor del av den lägre fysiska aktiviteten hos medelålders före detta små prematurer (26). Fysisk aktivitet är därmed ett enkelt och viktigt mål för att främja hälsan hos före detta prematurer.

Respiratorisk hälsa

Obstruktiv lungfunktionsnedsättning är ett av de mest genomgående fynden hos barn



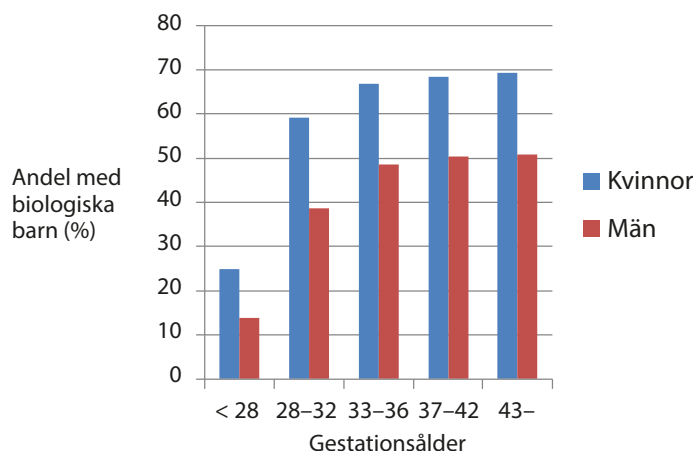
Figur 2. Oddskvot (med 95 % konfidensintervall) för astma och kroniskt obstruktiv lungsjukdom efter gestationsålder i Finland och Norge. Den finländska populationen har följts upp till 29 års ålder och den norska populationen upp till 50 års ålder. Födelsedata kommer från nationella födelseregister och diagnosdata från vårdregistret inom specialistvården (27).

och vuxna födda som små prematurer. Enligt en metaanalys av elva studier hade de 0,8 SD lägre FEV1 (utandningsvolym under 1 sekund) än kontrollundersökta. FEV1 var särskilt låg hos dem som hade haft bronkopulmonell dysplasi (BPD), men även små prematurer utan BPD hade lägre FEV1 än kontrollundersökta (11).

En stor del av före detta små prematurer med obstruktiva symtom uppfyller kriterier för astma och uppvisar positiv respons på astmamedicinering. Ändå anses obstruktiva

symtom hos dem vanligen i högre grad bero på strukturella avvikelser än på inflammation. En del av dessa barn och vuxna tros reagera mindre effektivt på astmamedicinering.

Lungfunktionen inklusive utandningsvolymen minskar fysiologiskt efter toppunkten i ung vuxen ålder (figur 1). En färsk registerstudie med data från Finland och Norge, och uppföljning till 50 års ålder, visade i själva verket ökad risk för kroniskt obstruktiv lungsjukdom; hos extremt prematurt födda var risken över 7-faldig (figur 2) (27). Man vet fortfarande



Figur 3. Andel med biologiska barn efter gestationsålder vid egen födsel hos kvinnor och män födda i Norge 1967–1976. I analysen ingår barn födda före slutet av 2004 (34).

mycket lite om hur obstruktiv lungsjukdom effektivt kan förebyggas. Det är självfallet viktigt att inte röka. Även om det inte finns särskilt mycket direkt evidens för att fysisk aktivitet och god kondition har positiv effekt på lungfunktionen, har fysisk aktivitet många andra hälsofrämjande effekter.

Kognitiva funktioner och neuropsykiatriska tillstånd

Kognitiva funktioner hos före detta små prematurer har studerats relativt mycket, inklusive flera metaanalyser. Studierna är relativt samstämmiga när det gäller 0,8 SD eller 12 IQ-poäng lägre resultat i kognitiva tester (28, 29). Registerstudier hos svenska värnpliktiga födda på 1970-talet visade en klar dos-responskurva och en aning lägre resultat i kognitiva tester kunde observeras bland lätt prematurt födda (30). Prematurt födda har även ökad risk för ADHD och autismspektrumtillstånd (31).

Personlighetsdrag och psykisk hälsa

Hos före detta små prematurer har studier tecknat en klar bild av typiska beteendedrag som man hänvisar till som ”*preterm behavioral phenotype*”. Fenotypen karakteriseras av ökade uppmärksamhetsstörningar, försiktighet i sociala relationer samt ökat internaliserat och minskat externaliserat problembeteende (32). Internaliserat (inåtriktat) problembeteende sammanfaller med depression och ångest, medan den minskade nivån av externaliserat (utåtriktat) problembeteende motsvarar mins-

kad hyperaktivitet och beteendestörningar samt minskat riskbeteende (33). Det bör dock påpekas att dessa beteendedrag hos de flesta kan finnas inom normal variation. Genom att erkänna typiska problem och karakteristiska personlighetsdrag kan man aktivt söka och identifiera problem som annars kunde förbli oupptäckta.

Parförhållande, familjebildning och egna barn

Antalet barn är en av de största skillnaderna mellan vuxna födda prematurt eller i fullgången tid. Skillnaden är särskilt stor hos extremt prematurt födda. Hos dem, både kvinnor och män, är andelen med egna barn endast en tredjedel jämfört med andelen hos jämnåriga födda efter fullgången graviditet (34) (figur 3). Huruvida biologisk subfertilitet spelar en roll, vet man nästan ingenting om. En bidragande orsak kan vara att prematurt födda unga och vuxna inleder parförhållanden senare (10). Mekanismerna är dåligt utforskade, men problem med social interaktion, som är kännetecknande för före detta små prematurer, kan spela en roll. Fortsatta undersökningar är viktiga med tanke på familjens och de sociala relationernas betydelse för hälsa och välbefinnande.

Prematurt födda barn och vuxna i kliniskt arbete

Neurologisk och neuropsykologisk uppföljning av extremt prematurt födda barn upp till skolåldern tillhör rutinerna i de flesta europeiska länder inklusive Finland, även om det

inte finns några formella nationella riktlinjer bland annat i Finland. Det finns heller fortfarande inga evidensbaserade konsensusrekommendationer för hälso- och sjukvården, trots att man redan nu känner ganska väl till riskfaktorerna hos prematurt födda i unga år och vuxen ålder, åtminstone i höginkomstländerna. Detta är ett faktum också i Finland, trots att det här uppskattningsvis kan finnas över 15 000 vuxna före detta små prematurer födda under eran med neonatal intensivvård.

Experternas vanliga budskap till vuxenläkaren är att frågor om prematuritet och andra perinatale faktorer är en viktig del av en fullständig anamnes. Logiken går ut på att man genom att erkänna typiska problem hos före detta prematurer aktivt kan söka och identifiera problem som annars kunde förbli oidentifierade. Till exempel större kunskap om att internaliserade beteendedrag, depression och ångest samt problem i social interaktion är vanligare hos före detta prematurer kunde medverka till att bättre rikta in diagnostiska utredningar på dem. Viktigt är att notera att risken för flera åkommor, såsom kardiometabola och respiratoriska sjukdomar, kan reduceras med hjälp av levnadsvanorna. I det sammanhanget är det angeläget att hitta en form av hälsofrämjande fysisk aktivitet som stämmer överens med ens egna intressen och motoriska färdigheter, att främja hälsosam kost och att avstå från rökning. Sådana levnadsvanor är nyttiga för alla, och de kan vara extra gynnsamma för före detta prematurer.

Framtida utsikter för livslopps forskning hos prematurt födda

Det finns för närvarande flera områden med stora kunskapsluckor. Bland de mest gåtfulla frågorna är kanske varför prematurt födda kvinnor och män har så mycket färre barn och om det låga antalet barn reflekteras i barnens hälsa. I publicerade studier har det därtill varit svårt att identifiera riskfaktorer alternativt skyddsfaktorer hos prematurt födda utöver graden av prematuritet. Vidare vet man fortfarande mycket litet om före detta prematurers livslopp i låg- och medelinkomstländer.

Redan nu finns det kliniska undersökningar eller registerkohortstudier som kan fylla en del av dessa kunskapsluckor. Det är självfallet viktigt att fortsätta involvera prematurt födda personer och deras familjer i arbetet med att identifiera forskningsfrågor som är viktiga för dem. Likaså är det viktigt att de vill bidra till själva forskningen.

Framtidens Finland är en ny nationell födel-sekohort som samordnas av Institutet för hälsa och välfärd och finansieras av Finska Kulturfonden (35). Kohorten kommer att innefatta cirka 200 000 barn födda 2025–2029 och deras familjer. Av barnen förväntas över 10 000 vara prematurer. Den samlar in data från nationella register och elektroniska patientjournaler. Familjer som ger sitt samtycke ombeds lämna blodprov och fylla i korta frågeformulär. Ett av de viktigaste mervärdena med prematurforskning och livslopps forskning i allmänhet är att registerdata (identifiering av prematura barn och detaljerad klinisk information) kan kombineras med biologiska prov (biologiska mekanismer) och frågeformulär (levnadsvanor, livskvalitet, värderingar och attityder) i en kohort med adekvat statistisk kraft.

Eero Kajantie

eero.kajantie@oulu.fi

Bindningar: Eero Kajantie har fått stöd från Europeiska kommissionen (Horizon Europe, projekt 101156325 IMPROVE PRETERM), Finlands Akademi (projekt 374278, 358384 och 372596), Finska Läkaresällskapet, Jalmari och Rauha Ahokas stiftelse, Juho Vainion Säätiö, Novo Nordisk Fonden, Signe och Ane Gyllenbergs stiftelse, Sigrid Jusélius Stiftelse, Stiftelsen för Diabetesforskning, Stiftelsen för Hjärtforskning, Stiftelsen för pediatrik forskning och Yrjö Jahnessonin Säätiö.

Referenser

1. Lawn JE, Ohuma EO, Bradley E, Idueta LS, Hazel E, Okwaraji YB, et al. Small babies, big risks: global estimates of prevalence and mortality for vulnerable newborns to accelerate change and improve counting. *Lancet*. 2023;401(10389):1707-19.
2. WHO. Born too soon: a decade of action on preterm birth. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/367620>. 2023.
3. Järvenpää AL, Granström ML. Keskosen kehitys, seuranta ja ennuste [The development, follow-up and prognosis of the preterm infant]. *Duodecim*. 1987;103:1238-46.
4. Helle E, Andersson S, Häkkinen U, Järvelin J, Eskelinen J, Kajantie E. Morbidity and Health Care Costs After Early Term Birth. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2016;50(6):533-40.
5. Hovi P, Andersson S, Eriksson JG, Järvenpää AL, Strang-Karlsson S, Mäkitie O, et al. Glucose regulation in young adults with very low birth weight. *N Engl J Med*. 2007;356(20):2053-65.
6. Jussinniemi L, Kulmala MK, Aakvik KAD, Benum SD, Jørgensen APM, Balasuriya CND, et al. Body composition in adults born preterm with very low birth weight. *Pediatr Res*. 2023.
7. Sipola-Leppänen M, Vääräsmäki M, Tikanmäki M, Matinoli HM, Miettola S, Hovi P, et al. Cardiometabolic risk factors in young adults born preterm. *Am J Epidemiol*. 2015;181:861-75.
8. Setänen S, Lehtonen L, Lapinleimu H, Haataja L. Mitä PIPARI-tutkimus on opettanut pikkukeskosten pitkäaikaiskehityksestä? *Duodecim*. 2018;134(2):118-25.
9. Hovi P, Vohr B, Ment L, Hack M, Doyle L, McCarvey L, et al. Blood pressure in young adults born at very low birth weight - Adults Born Preterm International Collaboration. *Hypertension*. 2016;68(4):880-7.
10. Mendonça M, Ni Y, Baumann N, Darlow BA, Horwood J, Doyle LW, et al. Romantic and sexual relationships of young adults born very preterm: An individual participant data meta-analysis. *Acta Paediatr*. 2024;113(12):2513-25.

11. Doyle LW, Andersson S, Bush A, Cheong JLY, Clemm H, Evensen KAI, et al. Expiratory airflow in late adolescence and early adulthood in individuals born very preterm or with very low birthweight compared with controls born at term or with normal birthweight: a meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med.* 2019;7(8):677-86.
12. Kivelä M, Rissanen I, Kajantie E, Ijäs H, Rusanen H, Miettunen J, et al. Pregnancy Risk Factors as Predictors of Offspring Cerebrovascular Disease: The Northern Finland Birth Cohort Study 1966. *Stroke.* 2021;52(4):1347-54.
13. Kajantie E, Osmond C, Eriksson JG. Coronary Heart Disease and Stroke in Adults Born Preterm - The Helsinki Birth Cohort Study. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2015;29(6):515-9.
14. Juonala M, Cheung MM, Sabin MA, Burgner D, Skilton MR, Kähönen M, et al. Effect of birth weight on life-course blood pressure levels among children born premature: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *J Hypertens.* 2015;33(8):1542-8.
15. Stein AD, Barros FC, Bhargava SK, Hao W, Horta BL, Lee N, et al. Birth status, child growth, and adult outcomes in low- and middle-income countries. *J Pediatr.* 2013;163(6):1740-6 e4.
16. Kajantie E, Gissler M. Mitä käytännön työssä voidaan oppia rekisteritiedoista? *Duodecim.* 2025;141(24):2085-93.
17. Kajantie E. Liten blir stor. *Finska Läkaresällskapets Handlingar.* 2019;179(1):29-35.
18. Risnes K, Bilsteen JF, Brown P, Pulakka A, Andersen AN, Opdahl S, et al. Mortality Among Young Adults Born Preterm and Early Term in 4 Nordic Nations. *JAMA Netw Open.* 2021;4(1):e2052779.
19. Heikkilä K, Metsälä J, Pulakka A, Nilsen SM, Kivimäki M, Risnes K, et al. Preterm birth and the risk of multimorbidity in adolescence: a multiregister-based cohort study. *Lancet Public Health.* 2023;8(9):e680-e90.
20. Sandboge S, Kuula J, Hauta-Alus H, Kaseva N, Jussinniemi L, Björkqvist J, et al. Body Composition in Adults Born at Very Low Birthweight-A Sibling Study. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2025;39(2):177-83.
21. Kuula J, Lundbom J, Hakkarainen AI, Hovi P, Hauta-alus H, Kaseva N, et al. Abdominal adipose tissue and liver fat imaging in very low birth weight adults born preterm - birth cohort with sibling-controls. *Sci Rep.* 2022;12(1):9905.
22. Markopoulou P, Papanikolaou E, Analytis A, Zoumakis E, Siahaniidou T. Preterm Birth as a Risk Factor for Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease in Adult Life: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pediatr.* 2019;210:69-80 e5.
23. Crump C, Howell EA, Stroustrup A, McLaughlin MA, Sundquist J, Sundquist K. Association of Preterm Birth With Risk of Ischemic Heart Disease in Adulthood. *JAMA Pediatr.* 2019.
24. Crump C, Groves A, Sundquist J, Sundquist K. Association of Preterm Birth With Long-term Risk of Heart Failure Into Adulthood. *JAMA Pediatr.* 2021;175(7):689-97.
25. Lewandowski AJ, Bradlow WM, Augustine D, Davis EF, Francis J, Singhal A, et al. Right ventricular systolic dysfunction in young adults born preterm. *Circulation.* 2013;128(7):713-20.
26. Benum SD, Aakvik KAD, Mehl CV, Kongsvold A, Lydersen S, Vollsæter M, et al. Device-measured physical activity in adults born preterm with very low birth weight and mediation by motor abilities. *PLoS One.* 2025;20(1):e0312875.
27. Pulakka A, Risnes K, Metsälä J, Alenius S, Heikkilä K, Nilsen SM, et al. Preterm birth and asthma and COPD in adulthood: a nationwide register study from two Nordic countries. *Eur Respir J.* 2023;Mar 29:2201763.
28. Sentenac M, Boutron I, Draper ES, Kajantie E, Maier RF, Wolke D, et al. Defining very preterm populations for systematic reviews with meta-analyses. *JAMA Pediatrics.* 2020;:e200956.
29. Kajantie E, Nyman A, Haataja L. Pikkuikeskosen pitkäaikaisen kouluiästä aikuiseksi. *Suomen Lääkärilehti.* 2018;73:123-8.
30. Ekeus C, Lindström K, Lindblad F, Rasmussen F, Hjern A. Preterm birth, social disadvantage, and cognitive competence in Swedish 18- to 19-year-old men. *Pediatrics.* 2010;125(1):e67-73.
31. Persson M, Opdahl S, Risnes KR, Gross R, Kajantie E, Gissler M, et al. Gestational age and the risk of autism. *PLoS Med.* 2020;17(9):e1003207.
32. Johnson S, Marlow N. Preterm birth and childhood psychiatric disorders. *Pediatr Res.* 2011;69(5 Pt 2):11R-8R.
33. Alenius S, Kajantie E, Sund R, Nurhonen M, Haaramo P, Nasanen-Gilmore P, et al. Risk-Taking Behavior of Adolescents and Young Adults Born Preterm. *J Pediatr.* 2023;253:135-43 e6.
34. Swamy GK, Østbye T, Skjærven R. Association of preterm birth with long-term survival, reproduction, and next-generation preterm birth. *JAMA.* 2008;299(12):1429-36.
35. THL. Framtidens Finland <https://thl.fi/sv/forskning-och-utveckling/undersokningar-och-projekt/framtidens-finland>. 2025.

Summary

Lifelong health of people born preterm

One in ten babies worldwide are born preterm, before 37 weeks gestation. Most children and adults born preterm enjoy good health, but they have on average higher cardiometabolic risk factors, airflow obstruction, low physical activity, low cognitive scores and a “preterm behavioural phenotype” of inattention, more internalizing and less externalizing behaviour, and challenges in social relationships. We recommend that preterm birth and other perinatal factors should be a routine part of a full medical history in patients of all ages. Knowledge on typical problems among adults born preterm may help in identifying solutions to problems that otherwise might remain undetected.