

Elina Juuma, Kati Tihtonen, Päivi Hannula ja Jukka Uotila

Insuliiniresistenssi haastaa tyypin 1 diabeteksen raskaudenaikaisen hoidon

Raskauteen liittyvä insuliiniresistenssi on tyypin 1 diabetesta sairastavien osalta kliinisesti tunnistettu mutta melko vähän tutkittu diabeteksen hoitoa hankaloittava ilmiö. Insuliiniresistenssi ilmenee odottajan verengluukoosipitoisuuden suurenemistaipumuksena ja insuliinintarpeen lisääntymisenä keskiraskaudesta alkaen. Raskauden hormonaaliset muutokset ja odottajan metaboliset ominaisuudet vaikuttavat insuliiniresistenssin kehittymiseen. Istukka kuljettaa glukoosia tehokkaasti sikiön energianlähteeksi, joten äidin glukoositasapainon huononeminen johtaa myös sikiön hyperglykemiaan ja hyperinsulinemiaan. Insuliiniresistenssiin vaikuttaminen voi olla keino parantaa tyypin 1 diabetesta sairastavien raskauden ennustetta.

Tyyppin 1 diabeteksen (T1D) onnistunut hoito vaatii insuliinihoidon, ruokavalion ja liikunnan muodostaman palapelin sovittamisen diabetesta sairastavan arkeen. Hoidon tavoitteena on tasainen plasman glukosipitoisuus sekä hypoglykemioiden ja pitkittyvään hyperglykemiaan liittyvien diabeteksen pitkäaikaissairauksien välttäminen. Suomessa synnyttää noin 350 T1D:tä sairastavaa naista vuosittain (1). Suurin osa raskauksista etenee hyvin, mutta niihin liittyy sekä äidin että sikiön ja vastasyntyneen komplikaatioiden lisääntynyt riski (2). Jos odottajalla on diabeteksen lisäsairauksia (neuropatia, silmänpohjamuutoksia tai munuaissairaus), raskausriskit suurenevät.

Sikiön tai vastasyntyneen makrosomia (paino, joka on raskauden keston nähden yli kaksi keskihajontaa suurempi kuin standardiväestön keskiarvo) on keskeinen diabetesraskauteen liittyvä ongelma, jonka estämiseen pyritään hyvällä verengluukoositasapainolla ja tiiviillä raskauden seurannalla (3). Makrosomia lisää kohtukuoleman riskiä, toimenpidesynnytyksiä ja vastasyntyneen sairastavuutta sekä altistaa lapsen diabetekselle, sydän- ja verisuonitaudeille sekä ylipainolle myöhemmin elämässä (4).

Huolimatta tiivistä hoidosta sekä glukoosinseurannan ja insuliinihoidon edistysaskeleista T1D:tä sairastavien raskauden ennuste ei ole merkittävästi parantunut viime vuosikymmeninä. Suomalaisessa tutkimuksessa yli 20 vuoden seuranta-aikana diabetesraskauksien HbA_{1c}-arvot eivät olleet parantuneet, makrosomisina syntyneiden lasten osuus oli säilynyt ennallaan ja ylipainoisten synnyttäjien osuus oli suurentunut (5).

Insuliiniresistenssi muokkaa T1D-raskautta

Insuliiniresistenssi tarkoittaa insuliinin heikentynyttä vaikutusta kohdekudoksissa kuten lihaksissa, rasvakudoksessa tai maksassa (6). Lievä insuliiniresistenssi kehittyy kaikille odottajille, ja sen tarkoituksena on turvata sikiön kasvu ja kehitys myös pitkien paastojen aikana. Istukan tuottamien hormonien (progesteroni, kortisoli, prolaktiini, istukan laktogeeninen hormoni ja kasvuhormoni) sekä istukan ja äidin rasvakudoksen tuottamien sytokiinien ja adipokiinien ajatellaan olevan keskeisessä osassa insuliiniresistenssin kehittymisessä raskau-

den aikana (7). Glukoosiaineenvaihdunnaltaan terveiden odottajien lisääntynyt insuliinineritys kompensoi raskausajan insuliiniresistenssin. Hyperinsulinemia, dyslipidemia ja hyperglykemia lisäävät lievää tulehdusta, joka saattaa T1D-raskauksissa edesauttaa insuliiniresistenssin kehittymistä hankalasti hallittavaan suuntaan (7–9).

Alkuraskaudessa insuliiniresistenssiä ei yleensä ole, ja T1D-raskauksissa vakavien hypoglykemioiden riski on tällöin suurimmillaan. Alkuraskauden progesteroni- ja kilpirauhas-hormonipitoisuuksien pieneneminen vähentää tilapäisesti insuliinintarvetta, ja toisaalta odottajan hoitomotiivatio on vahva, mikä johtaa joskus tarpeettoman suuriin insuliiniannoksiin (10).

Myös raskauspahoinvointi voi muuttaa odottajan ruokavaliota ja vaikuttaa insuliinintarpeeseen (10). Hankala raskausoksentelu voi altistaa hypoglykemioille. Sikiön kannalta lievät, nopeasti väistävät hypoglykemiat eivät ole vaarallisia, mutta lyhytkin hyperglykemia alkuraskaudessa voi häiritä organogeneesiä (4). Ensimmäisellä raskauskolmanneksella hyperglykemiasta johtuvia sikiöiden kasvueroja ei vielä ole, koska sikiön insuliinineritys alkaa vasta ensimmäisen raskauskolmanneksen lopussa (11).

Keskiraskaudessa insuliinintarve alkaa lievästi lisääntyä insuliiniresistenssin takia (10). Tässä vaiheessa sikiöiden kasvuerot ovat pieniä, mutta makrosomisina syntyvien lasten vartalonympäryys näyttää jo keskiraskaudessa olevan suurempi normaalipainoisena syntyviin verrattuna (12). Diabetesraskauksissa vastasyntyneiden kasvuerojen on havaittu liittyvän keskiraskauden verengluukoositasapainon eroihin, mutta kasvulinjojen ero liittyy joidenkin tutkimusten mukaan vasta loppuraskauden verengluukoosipitoisuuteen (13–15). Koska sikiöiden painoerot keskiraskaudessa ovat kaikkukuvauksella arvioiden pieniä, kliinisessä työssä lievä kasvun kiihtyminen ja lievät glukoositasapainon poikkeamat voivat jäädä vähälle huomiolle.

Insuliinintarpeen lisääntyminen kiihtyy viimeisessä raskauskolmanneksessa (10). Hyväsäkin hoitotasapainossa olevien T1D-odotta-

jien insuliinintarve voi jopa kolminkertaistua 36. raskausviikkoon mennessä (16). Tämän jälkeen insuliiniresistenssi tasaantuu ja insuliinintarve voi vähentyä. T1D-raskauden seuranta tiivistetään viimeisessä raskauskolmanneksessa sikiön kasvun seuraamiseksi ja kohdunsisäisen ahdingon havaitsemiseksi. Loppuraskauden seurannassa etsitään optimaalista syntymäajan-kohtaa. Tällöin tasapainoillaan sikiön mahdollisesti kiihtyneen kasvun, kohdunsisäisen hapenpuutteen, enneaikaisuuden ja syntymänjälkeisen adaptaatiohäiriön riskien välillä.

T1D-odottajien raskaudenaikaiseen insuliiniresistenssiin vaikuttavat tekijät

Insuliiniresistenssin ilmiäsuun T1D-raskauksissa kuuluvat insuliinin heikentynyt vaikutus, hyperglykemia taipumus ja insuliinintarpeen lisääntyminen, mutta insuliiniresistenssi on myös rasva-aineenvaihdunnan epätasapainotila. Keskeisiksi insuliiniresistenssin syntyyn vaikuttaviksi tekijöiksi on arvioitu energiaylimäärää ja solunsisäistä stressiä sekä istukan ja rasvakudoksen tuottamia sytokiineja ja sytokiinien kaltaisia hormoneja (adipokiinit) (7,17). Muut istukan erittämät hormonit toimivat rasvakudoksessa yleensä insuliinin vastavaikuttajina ja lisäävät edelleen raskaudenaikaista insuliiniresistenssiä (18).

Loppuraskaudessa rasvahappojen jatkokäsittely ja varastointi odottajan rasvakudoksessa vähenee, mikä johtaa ylimäärään niiden saatavuudessa ja hypertriglyseridemiaan, jota todetaan myös glukoosiaineenvaihdunnaltaan terveillä odottajilla (18). Hyperglykemia, insuliiniresistenssi ja tulehdus vaikuttavat myös istukan toimintaan: istukan suonikalvon nukkalisäkkeen (korionvillus) rakenne ja verisuonitus muuttuvat sen toiminnan kannalta epäedulliseen suuntaan, ja glukoosin ja rasvahappojen kuljetusta säätelevien geenien toiminta soluissa häiriintyy (4,19).

Raskaudenaikaisen insuliiniresistenssin voimakkuuteen vaikuttavat odottajan ominaisuudet, perimä ja elintavat. Ylipainoiset odottajat tarvitsevat usein hoikkia enemmän insuliinia jo ennen raskautta, mikä viittaa insuliinin te-

hottomampaan vaikutukseen. Ruokavalion ja päivittäisen fyysisen aktiivisuuden erot sekä odottajan lihaskudoksen massa selittävät myös osaltaan insuliinintarpeen eroja. Erityisesti odottajan ylipainoon liittyy sentraalinen rasvan kertyminen lisää tulehdusta ja voi haitata istukan toimintaa sekä lisätä insuliiniresistenssiä (7).

Aamunkoittoilmiö (kortisolin, glukagonin, kasvuhormonin ja adrenaliinin aamuöisen erityksen aiheuttama verengluukoosipitoisuuden suureneminen) hankaloittaa hoitotasapainoa osalla T1D:tä sairastavista. Raskausaikana näiden insuliinin vastavaikuttajahormonien erityksen vuorokausivaihtelu säilyy ja aiheuttaa korostunutta maksan glukoneogeneesiä aamuyöllä (17,20). Raskaudenaikaisen insuliiniresistenssin kliiniset löydökset ovat selvimmät aamun ja aamupäivän aikana.

Insuliiniresistenssi altistaa sikiön liikakasvulle T1D-raskaudessa

Insuliiniresistenssi lisää sikiön makrosomian riskiä huonontamalla äidin verengluukoositasapainoa. Sikiön liikakasvun tärkeimpänä aiheuttajana pidetään altistumista odottajan hyperglykemialle, mikä johtaa sikiön insuliinintuotannon lisääntymiseen (Pedersenin hypoteesi). Sikiön runsas insuliinintuotanto toimii kasvu-tekijän lailla. Glukoosi siirtyy tehokkaasti sikiön käytettäväksi, ja ylimääräisestä glukoosista sikiö muodostaa rasvahappoja, jotka varastoituvat sikiön ihonalaiskudokseen.

Hyperglykemialle altistuminen lisää pääasiassa sikiön rasvamassaa, kun taas muiden kudosten kasvu on geneettisten tekijöiden ohjaama (21). Diabetesraskaudesta suurikokoisena syntyneen vauvan rasvakudoksen osuus on suurempi kuin glukoosiaineenvaihdunnaltaan terveen äidin kookkaan vastasyntyneen (15). Raskaudenaikaisessa kaikukuvauksessa voidaan todentaa rasvan kertyminen mittaamalla sikiön vatsan ympäritys, joka suurikokoisilla sikiöillä kasvaa luisia mittoja voimakkaammin.

Vähemmän tunnettu teoria makrosomian etiologiasta on ”sikiön glukoosianastus” (fetal glucose steal). Varhainen istukan ja sikiön altistuminen hyperglykemialle johtaa sikiön

Ydinasiat

- ▶ Raskaudenaikainen insuliiniresistenssi hankaloittaa diabetesta sairastavan odottajan omahoitoa ja lisää insuliinintarvetta.
- ▶ Huono glukoositasapaino altistaa sikiön kohdunsisäiselle liikakasvulle.
- ▶ Insuliiniresistenssi johtuu sekä raskaudenaikaisista hormonaalisista muutoksista että odottajan metabolisista ominaisuuksista, mutta ilmiön tarkempi etiologia tunnetaan huonosti.
- ▶ Sekä ylipaino että liiallinen raskaudenaikainen painon lisääntyminen voimistavat diabetesta sairastavien odottajien fysiologista insuliiniresistenssiä.
- ▶ Toistaiseksi ei ole varmuutta siitä, voidaanko insuliiniresistenssiin vaikuttamalla parantaa tyyppin 1 diabetesta sairastavan odottajan raskauden ennustetta.

insuliininerityksen käynnistyttyä sikiön hyperinsulinemiaan ja glukoosipitoisuuden pienemiseen. Kun glukoosi siirtyy istukan läpi pienemmän pitoisuusgradientin suuntaan, johtaa sikiön hyperinsulineeminen tila glukoosin siirtymiseen myös silloin, kun äidin plasman glukoosipitoisuus on normaali. Tämä puolestaan edelleen kiihdyttää sikiön insuliinintuotantoa (20). Sikiön glukoosianastus -teoriaa voisi tukea kliinisessä työssä yleinen havainto odottajista, joille syntyy suositusten mukaisesta plasman glukoositasapainosta huolimatta makrosominen vastasyntynyt.

Sekä ylipaino ennen raskautta että raskaudenaikainen liiallinen painon lisääntyminen ovat itsenäisiä makrosomian riskitekijöitä diabetesta sairastavilla naisilla (22). Suomessa T1D:tä sairastavista lähes puolet on ylipainoisia (painoindeksi > 25 kg/m²) ja 22 % lihavia (> 30 kg/m²) (1). Liiallinen painon lisääntyminen raskausaikana aiheuttaa makrosomian riskin lähtöpainosta riippumatta (22).

Rasvahapot osallistuvat useiden raskauden kannalta tärkeiden toimintojen säätelyyn: tu-

TAULUKKO. Diabetesta sairastavan raskausriskieihin vaikuttaminen elintapavalinnoilla (3,25).

Ennen raskautta
Kerrotaan potilasryhmälle raskauden haasteista
Painonhallinta
Perheen perustaminen nuorena Lisäsairauksien riski pienempi Yleiset raskausriskit pienempiä
Liikunnallinen aktiivinen elämäntapa
Hyvään hoitotasapainoon pyrkiminen lisäsairauksien välttämiseksi
Raskausaikana
Ateriainsuliini otetaan ennakoiden
Kohtuullinen hiilihydraattikuorma pääaterioilla, hiilihydraattien jakaminen
Ruokavalio-ohjaus hiilihydraattien imeytymisen hidastamisesta
Samankaltaisina toistuvat ateriat
Kirjanpito insuliiniannoksista
Kohtuullinen raskaudenaikainen painon lisääntyminen Normaalipainoisilla 10–15 kg Ylipainoisilla 5–8 kg Lihavilla 0–5 kg
Säännöllinen liikunta raskausaikana

lehdusvasteeseen, angiogeneesiin ja insuliiniherkkyyteen. Ylipainoisilla odottajilla on enemmän rasvahappoja verenkierrössään, ja insuliiniresistenssi lisää rasvahappojen saatavuutta (6,18,23). Insuliiniherkän sikiön hyperinsulinemia lisää rasvahappojen varastoitumista rasvakudokseen (21). Rasvahappojen siirtymisen odottajasta sikiöön on todettu voivan tehostua insuliiniresistentissä raskaudessa ja ylipainoon liittyvässä rasva-aineenvaihdunnan häiriössä (24).

Voidaanko insuliiniresistenssiin vaikuttaa?

Painonhallinta ja aktiivinen elämäntapa ehkäisevät ja parantavat insuliiniresistenssiä, joten näistä terveyttä edistävästä keinoista tulisi puhua T1D:tä sairastavien kanssa jo heidän suunnitellessaan raskautta (TAULUKKO) (7,25). Liikunnan teho insuliiniresistenssin hoidossa ei lakkaa raskausaikana, joten odottajaa tulisi kannustaa säännölliseen liikuntaan. Raskau-

denaikaisen painon lisääntymisen tulisi pysyä kohtuullisena.

Aterioiden hiilihydraattikuorma tulisi pitää kohtuullisena ja samankaltaisena, jakaa pääaterioiden hiilihydraatit tarvittaessa pienempiin eriin ja hidastaa hiilihydraattien imeytymistä kuiduilla, proteiinilla ja rasvalla (25). Varsinkin aamupalan hiilihydraattipitoisuutta kannattaa rajoittaa, kun insuliiniresistenssi on aamuisin hankalimmillaan (3). Sopivaksi hiilihydraattimääräksi on esitetty noin 175 g vuorokaudessa. Tätä pienemmäksi hiilihydraattinsaantia ei tulisi rajoittaa lisääntyneen ketoasidoosiriskin vuoksi etenkin viimeisessä raskauskolmanneksessa (3).

Raskausaikana T1D-odottajia on kannustettava aktiiviseen insuliiniannosten suurentamiseen insuliiniresistenssin ensimerkeistä alkaen. Nykyisin insuliiniresistenssiä ja siitä seuraavaa hyperglykemia-aiheutumusta hoidetaan lisäämällä insuliiniannoksia niin, että odottajan verengluukoosipitoisuus pysyy normoglykeemisenä. Erityisesti raskausaikana ateriainsuliiniannokset tulisi ottaa ennakoiden, jotta insuliini ehtii vaikuttaa ennen aterian verengluukoosihuippua. Insuliiniannoksista tulisi pitää raskausaikana kirjaa, jotta odottaja pysyy mahdollisesti nopeasti muuttuvien insuliiniannosten perässä.

Metformiini on pitkään ollut tyyppin 2 diabeteksen perushoito insuliiniresistenssiä purkavan vaikutusmekanisminsa vuoksi. Metformiini vähentää maksan glukoosintuotantoa ja lisää sen käyttöä luurankolioksissa. Metformiini hidastaa glukoosin imeytymistä ohutsuolessa, ja sillä on lievä painon vähentämistä tukeva vaikutus. Metformiinin lisääminen T1D:tä sairastavien insuliinihoitoon vaikuttaa vähentävän heidän painoaan sekä joidenkin tutkimusten perusteella vähentävän heidän insuliiniresistenssiään ja insuliinintarvettaan (26). Tutkimuksia T1D:tä sairastavien raskaudenaikaisesta metformiinihoidosta ei ole tehty.

Raskaudenaikaista käyttökokemusta metformiinihoidosta on munasarjojen monirakkulatautia ja raskausdiabetesta sairastavien osalta, ja raskausaikana metformiiniä käytetyille altistuneista lapsista on tehty seurantatutkimuksia (27–30). Metformiinihoito vaikuttaa odottajan

ja syntyvän lapsen kannalta turvalliselta, vaikka se siirtyy istukan läpi sikiöön. On kuitenkin saatu viitteitä siitä, että insuliinihoitoon verrattuna metformiinihoitoon voi yhdistyä suurempi lapsuusajan painon lisääntyminen ja muita metabolisia muutoksia lapsuuden aikana (31). Lisätietoja niiden lasten, joiden äidit saivat raskausaikana metformiinilääkitystä, kasvusta ja aineenvaihdunnasta saadaan raskausdiabetes- ja T2D-raskauksista. Tiedon laajeneminen kattamaan T1D:tä sairastavien raskaudet vie kuitenkin aikaa.

Tutkijalähtöinen lääketutkimus ”Kaksois-sokkoutettu ja lumekontrolloitu monikeskus-tutkimus metformiinin käytöstä raskauden ennusteen parantamiseksi tyyppin 1 diabeteksessa” on käynnistetty Pirkanmaan, Varsinais-Suomen, Uudenmaan, Pohjois-Pohjanmaan ja Keski-Suomen sairaanhoitopiireissä. Tutkimuksessa satunnaistetaan 200 raskaana olevaa T1D:tä sairastavaa saamaan lume- tai metformiinilääkitystä. Tutkimusaineisto valmistuu syksyllä 2022.

ELINA JUUMA, LL, väitöskirjatutkija
Keski-Suomen Sairaala Nova

KATI TIHTONEN, LT
Tays, naistentautien ja synnytysten klinikka

PÄIVI HANNULA, LT
Tays, sisätautien klinikka

JUKKA UOTILA, dosentti
Tays, naistentautien ja synnytysten klinikka

VASTUUTOIMITTAJA
Hanna Savolainen-Peltonen

Lopuksi

Insuliiniresistenssi on fysiologinen ilmiö raskausaikana, mutta T1D-raskauksissa se on usein poikkeuksellisen voimakas. Kliinisissä tutkimuksissa insuliiniresistenssi on jäänyt vähemmälle huomiolle, vaikka se johtaa suurten insuliiniannosten tarpeeseen ja heikentää hoidon tehoa. Todennäköisesti insuliiniresistensistä tulee merkittävä jo keskiraskauden aikana.

Viimeaikaisten tutkimustulosten perusteella on selvää, että maailmanlaajuinen lihavuusepidemia koskettaa myös T1D-odottajia, ja ylipaino lisää raskausriskejä myös tässä potilasryhmässä. Insuliiniresistenssin taustalla olevasta aineenvaihdunnasta tarvitaan lisää tutkimusta, ja myös kliiniseen työhön kaivataan työkaluja, joilla voidaan luokitella ja mitata insuliiniresistenssiä.

Raskausaikana sikiön aineenvaihdunta ohjelmoituu kohdunsisäisessä ympäristössä, joten raskaudenaikaisen hoidon tavoitteet ovat kauaskantoisia. Onnistuneella hoidolla on mahdollista vähentää seuraavan sukupolven sairaustaakkaa. ■

SIDONNAISUUDET

Elina Juuma: Apuraha (Orionin tutkimussäätiö, Instrumentariumin tiedesäätiö), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Merck, GE Healthcare)

Kati Tihtonen: Apuraha (Takeda – lääkelahjoitus käynnissä olevaan tutkimukseen: ”Kaksois-sokkoutettu ja lumekontrolloitu monikeskus-tutkimus metformiinin käytöstä raskauden ennusteen parantamiseksi tyyppin 1 diabeteksessa.”)

Päivi Hannula: Luento-/asiantuntijapalkkio (NordicInfu Care, NovoNordisk, Sanofi, Medtronic)

Jukka Uotila: Luottamustoimet (Suomen Gynekologiyhdistyksen hallituksen jäsenyys)

KIRJALLISUUTTA

1. Väärasmäki M, Kaaja R, Kröger J, ym. Diabeetikon hoito raskauden aikana. Diabetesliiton lääkäri-neuvoston suositus 2012. Tampere: Diabetesliitto 2012.
2. Sjöberg L. Tyypin 1 diabetesta sairastavien naisten lisääntymisterveys. *Duodecim* 2019;135:1607–12.
3. Mathiesen ER. Pregnancy outcomes in women with diabetes-lessons learned from clinical research: the 2015 Norbert Freinkel award lecture. *Diabetes Care* 2016;39:2111–7.
4. Barbour LA. Changing perspectives in pre-existing diabetes and obesity in pregnancy: maternal and infant short- and long-term outcomes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014;21:257–63.
5. Klemetti M, Nuutila M, Tikkanen M, ym. Trends in maternal BMI, glycaemic control and perinatal outcome among type 1 diabetic pregnant women in 1989–2008. *Diabetologia* 2012;55:2327–34.
6. Gutaj P, Sawicka-Gutaj N, Brazert M, ym. Insulin resistance in pregnancy complicated by type 1 diabetes mellitus. Do we know enough? *Ginekol Pol* 2015;86:219–23.
7. Kampmann U, Knorr S, Fuglsang J, ym. Determinants of maternal insulin resistance during pregnancy: an updated overview. *J Diabetes Res* 2019;2019:5320156.
8. Donath MY, Dinarello CA, Mandrup-Poulsen T. Targeting innate immune mediators in type 1 and type 2 diabetes. *Nat Rev Immunol* 2019;19:734–46.
9. Nelson SM, Sattar N, Freeman DJ, ym. Inflammation and endothelial activation is evident at birth in offspring of mothers with type 1 diabetes. *Diabetes* 2007;56:2697–704.
10. Garcia-Patterson A, Gich I, Amini SB, ym. Insulin requirements throughout pregnancy in women with type 1 diabetes mellitus: three changes of direction. *Diabetologia* 2010;53:446–51.
11. Cvitic S, Desoye G, Hiden U. Glucose, insulin, and oxygen interplay in placental hypervascularisation in diabetes mellitus. *Biomed Res Int* 2014;2014:1–12.
12. Wong SF, Chan FY, Oats JJ, ym. Fetal growth spurt and pregestational diabetic pregnancy. *Lancet* 2002;25:5–8.
13. Kerksen A, De Valk HW, Visser GHA. Increased second trimester maternal glucose levels are related to extremely large-for-gestational-age infants in women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1069–74.
14. Greco P, Vimercati A, Scioscia M, ym. Timing of fetal growth acceleration in women with insulin-dependent diabetes. *Fetal Diagn Ther* 2003;18:437–41.
15. Sacks DA. Etiology, detection, and management of fetal macrosomia in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *Clin Obstet Gynecol* 2007;50:980–9.
16. Roeder HA, Moore TR, Ramos GA. Insulin pump dosing across gestation in women with well-controlled type 1 diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:1–4.
17. Catalano PM. Trying to understand gestational diabetes. *Diabet Med* 2014;31:273–81.
18. Herrera E, Desoye G. Maternal and fetal lipid metabolism under normal and gestational diabetic conditions. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2016;26:109–27.
19. Huynh J, Dawson D, Roberts D, ym. A systematic review of placental pathology in maternal diabetes mellitus. *Placenta* 2015;36:101–14.
20. Desoye G, Nolan CJ. The fetal glucose steal: an underappreciated phenomenon in diabetic pregnancy. *Diabetologia* 2016;59:1089–94.
21. Desoye G, Gauster M, Wadsack C. Placental transport in pregnancy pathologies. *Am J Clin Nutr* 2011;94:1896–902.
22. Scifres CM, Feghali MN, Althouse AD, ym. Effect of excess gestational weight gain on pregnancy outcomes in women with type 1 diabetes. *Obstet Gynecol* 2014;123:1295–302.
23. McGrath RT, Glastras SJ, Hocking SL, ym. Large-for-gestational-age neonates in type 1 diabetes and pregnancy: Contribution of factors beyond hyperglycemia. *Diabetes Care* 2018;41:1821–8.
24. Lindegaard MLS, Damm P, Mathiesen ER, ym. Placental triglyceride accumulation in maternal type 1 diabetes is associated with increased lipase gene expression. *J Lipid Res* 2006;47:2581–8.
25. Care D, Suppl SS. Management of diabetes in pregnancy: standards of medical care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018;41:137–43.
26. Warnes H, Helliwell R, Pearson SM, ym. Metabolic control in type 1 diabetes: is adjunctive therapy the way forward? *Diabetes Ther* 2018;9:1831–51.
27. Tertti K, Laine K, Ekblad U, ym. The degree of fetal metformin exposure does not influence fetal outcome in gestational diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 2014;51:731–8.
28. Tertti K, Eskola E, Rönnemaa T, ym. Neurodevelopment of two-year-old children exposed to metformin and insulin in gestational diabetes mellitus. *J Dev Behav Pediatr* 2015;36:752–7.
29. Tertti K, Toppari J, Virtanen HE, ym. Metformin treatment does not affect testicular size in offspring born to mothers with gestational diabetes. *Rev Diabet Stud* 2016;13:59–65.
30. Ijäs H, Väärasmäki M, Saarela T, ym. A follow-up of a randomised study of metformin and insulin in gestational diabetes mellitus: growth and development of the children at the age of 18 months. *BJOG* 2015;122:994–1000.
31. Tarry-Adkins JL, Aiken CE, Ozanne SE. Neonatal, infant, and childhood growth following metformin versus insulin treatment for gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*, julkaistu verkossa 6.8.2019. DOI:10.1371/journal.pmed.1002848.