

Perintötekijöiden vaikutus raskaudenaikaisiin sokeriaineenvaihduntahäiriöihin

Pirita Jääskeläinen
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö
Joulukuu 2015

Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö

JÄÄSKELÄINEN PIRITA: PERINTÖTEKIJÖIDEN VAIKUTUS RASKAUDENAIKAISIIN
SOKERIAINEENVAIHDUNTAHÄIRIÖIHIN

Kirjallinen työ, 20 s., sekä liite 10 s.
Ohjaaja: Tutkimusjohtaja LT Riitta Luoto

Joulukuu 2015

Avainsanat: raskausdiabetes, interventio, preventio

Raskausdiabetes on yleistynyt Suomessa koskien nykyään reilua kymmenesosaa raskaana olevista. Raskausdiabetekseen liittyvät riskit eivät ajoitu pelkästään raskauteen ja synnytykseen: myöhempi sokeriaineenvaihdunnanhäiriö on todellinen uhka niin äidille kuin syntyneelle lapselle. Raskausdiabeteksen riskitekijöitä tunnetaan hyvin. Perintötekijöiden osuus sairastumisessa on vielä epäselvä. Riskiä nostavia geenivariantteja on tunnistettu yli kolmekymmentä, mutta tutkimustulokset ovat olleet osin ristiriitaisia.

Tutkimuksessa selvitettiin, miten perinnöllinen riski vaikuttaa raskausdiabeteksen puhkeamiseen ja voidaanko tätä estää elintapoihin puuttuvalla interventiolla. Vuosina 2007–09 kerättyssä NELLI-aineistossa on pirkanmaalaisia äitiysneuvola-asiakkaita (n=864), jotka jaettiin kolmeen ryhmään perinnöllisen riskin mukaan: ”ei perinnöllistä riskiä” (n=511, 59,1 %), ”vain perinnöllinen riski” (n=176, 20,4 %) ja ”perinnöllisen riskin lisäksi myös muita riskejä” (n=177, 20,5 %). Muut riskit ovat: painoindeksi $\geq 25 \text{ kg/m}^2$, ikä ≥ 40 vuotta, aiemmin todettu raskausdiabetes tai makrosominen lapsi ($> 4500 \text{ g}$). Interventio-ryhmälle annettiin ravitsemus- sekä liikuntaohjausta, ja kontrolliryhmä sai tavanomaista ohjausta. Päätetekijöinä olivat patologinen sokerirasituskoete tai syntymärekisteristä saatu tieto diagnosoidusta raskausdiabeteksestä. Aineisto analysoitiin tilastomenetelmin ja esitettiin taulukoin.

Raskausdiabeteksen puhkeamisessa oli ryhmien välillä merkitsevä ero ($p < 0,001$): tauti ilmeni ”perinnöllinen riski ja muita riskejä”-ryhmän äideistä 45,2 %:lla (n 80/177), kun sama osuus ”ei perinnöllistä riskiä”-ryhmässä oli 28,7 % (n 145/506) ja ”vain perinnöllinen riski”-ryhmässä 17,1 % (n 30/175). Interventioon osallistuminen näytti vähentävän sokeriaineenvaihduntahäiriöiden ilmaantuvuutta 22,7 % ”perinnöllinen riski ja muita riskejä”-ryhmässä (51,2 % vrt. 39,6 %) ja 26,5 % ”vain perinnöllinen riski”-ryhmässä (20,0 % vrt. 14,7 %). Vähiten eroa häiriön ilmaantuvuudessa oli ”ei perinnöllistä riskiä”-ryhmän naisilla (27,0 % vrt. 30,1 %). Näin ollen oikea-aikaisesta interventiosta voi olla hyötyä etenkin perinnöllisen riskin omaaville äideille. Kiinnostavaksi kysymykseksi nousee, kuinka paljon elintavoilla voidaan vaikuttaa perittyjen riskigeenivarianttien ilmentymiseen. Ympäristö keskustelee geeniperimän kanssa epigeneettisin mekanismein. Vielä riittää tutkittavaa, mutta tämän tiedon sisäistäminen ja jakaminen voisi olla avain prevention onnistuneeseen toteutumiseen.

Sisällysluettelo

1 JOHDANTO	6
2 KIRJALLISUUSKATSAUS	7
2.1 Raskausdiabeteksen etiologiaa ja epidemiologiaa.....	7
2.2 Raskausdiabeteksen diagnosointi ja hoidon aloitus	7
2.3 Raskausdiabetes riskinä sekä äidille että sikiölle	9
2.3.1 Makrosomia, hartiadystokia ja olkahermopunosvaurio	9
2.3.2 Krooninen hypoksia	10
2.3.3 Peri- ja neonataalikomplikaatiot, sekä lapsen painonkehitys.....	11
2.3.4 Raskausdiabeteksen yhteys aikuisiän diabetekseen	11
2.4 Raskausdiabeteksen tärkeimmät riskitekijät.....	13
2.4.1 Lihavuus, ruokavalio ja liikuntatottumukset	13
2.4.2 Ikä ja etninen alkuperä	14
2.4.3 Munasarjojen monirakkulaoireyhtymä, PCOS.....	155
2.5 Perintötekijät raskausdiabeteksen taustalla	16
2.5.1 Familiaalinen diabeteshistoria.....	16
2.5.2 Familiaalinen hypertensio	17
2.5.3 Geneettiset tekijät	17
2.6 Raskausdiabeteksen preventio	18
3 TUTKIMUS	20
3.1 Aineisto ja menetelmät.....	20
3.2 Tulokset	22
4 POHDINTA	24
VIITTEET	26
LIITE	36

1 JOHDANTO

Raskausdiabetes on riskitekijä monin tavoin sekä äidille että sikiölle. Riskit eivät ajoitu pelkästään raskauteen ja synnytykseen: raskausdiabetes nostaa riskiä myös myöhempään sokeriaineen-vaihduntahäiriöön niin äidillä, kuin syntyneellä lapsella (1). Raskausdiabeteksen ehkäisy on siis kannattavaa. Aiempien lyhytaikaisten raskausaikaan ajoittuvien ravitsemus- ja liikunta-interventioiden vaikutus on ollut vaatimaton raskausdiabeteksen ehkäisyssä (3-5). Toisaalta lupaaviakin tuloksia on saatu: suomalaisessa RADIEL-tutkimuksessa raskaudenaikaisella yksilöidyllä elintapaneuvonnalla pystyttiin vähentämään raskausdiabeteksen ilmaantuvuutta jopa 39 % (6).

Vielä ei tiedetä, kuinka suuri osuus perintötekijöillä on sairastumisessa. Tutkimukset ovat osoittaneet varsin yhdenmukaisesti, että ensimmäisen asteen sukulaisella (tarkoittaen vanhempia ja sisarusia) esiintyvä diabetes nostaa raskausdiabetesriskiä (7–13). Taustalla olevista perintötekijöistä on tehty tutkimusta ja riskiä nostavia geenivariantteja on tunnistettu yli kolmekymmentä. Tutkimustulokset ovat olleet tosin osin ristiriitaisia. Tätä selittävät osaltaan tutkimuspopulaatioiden eri etniset taustat ja toisaalta pienet otoskoot.

NELLI (Neuvonta, elintavat ja liikunta neuvolassa) -hankkeeseen otettiin mukaan raskausdiabetesriskissä olevia Pirkanmaalaisia äitiysneuvola-asiakkaita. Tässä tutkimuksessa äidit (n=864) jaettiin kolmeen ryhmään perinnöllisen riskin mukaan: ”ei perinnöllistä riskiä” (n=511, 59,1 %), ”vain perinnöllinen riski” (n=176, 20,4 %) ja ”perinnöllisen riskin lisäksi myös muita riskejä” (n=177, 20,5 %). Interventioryhmälle annettiin ravitsemus- sekä liikuntaohjausta ja kontrolliryhmä sai tavanomaista ohjausta.

Raskausdiabetes puhkesi todennäköisimmin niille äideille, joilla oli perinnöllisen riskin lisäksi muita riskejä (ilmaantuvuus 45,2 %) ja sokeriaineenvaihdunnaltaan terveimpiä olivat vain perinnöllisen riskin omaavat (ilmaantuvuus 17,1 %). Mielenkiintoinen tulos saatiin vertailemalla koe- ja kontrolliryhmiä perintötekijän suhteen. Interventioon osallistuminen näytti vähentävän sokeriaineenvaihdunta-häiriöiden ilmaantuvuutta lähes 23 % ”perinnöllinen riski ja muita riskejä”-ryhmässä (kontrolliryhmässä ilmaantuvuus 51,2 % vrt. interventioryhmässä 39,6 %) ja reilu 26 % ”vain perinnöllinen riski”-ryhmässä (ilmaantuvuudet 20,0 % vrt. 14,7 %). Vähiten eroa häiriön ilmaantuvuudessa oli ”ei perinnöllistä riskiä”-ryhmän naisilla (27,0 % vrt. 30,1 %). Näin ollen oikea-aikaisesta interventiosta voi olla hyötyä etenkin perinnöllisen riskin omaaville äideille.

2 KIRJALLISUUSKATSAUS

2.1 Raskausdiabeteksen etiologiaa ja epidemiologiaa

Raskausdiabetes on ensimmäisen kerran raskaudenaikana havaittu sokeriaineenvaihduntahäiriö. Raskaus on itsessään diabetogeeninen. Raskauden puolivälin jälkeen ja etenkin viimeisen raskauskolmanneksen aikana kehittyy insuliiniresistenssi insuliinisensitiivisyyden pienentyessä noin kolmasosaan (14–16). Insuliiniresistenssiä ovat aiheuttamassa äidin rasvapitoisuuden nousu ja istukan tuottamat hormonit, kuten laktogeeninen hormoni, kortisoli, progesteroni ja prolaktiini. Lisääntyneen insuliinintarpeen vuoksi haiman beetasolut joutuvat muutokseen: ne jakaantuvat ja kasvavat nopeammin samalla kun insuliinin synteesi ja erityis lisääntyvät (17). Jos insuliinin erityis ei lisäännä resistenssiin nähden tasapainoisesti, seurauksena on veren glukoosipitoisuuden nousu. Raskaudenaikaisen sokeriaineenvaihduntahäiriön taustalla on yleensä sekä insuliiniresistenssi, että beetasolujen insuffisienssi. (1,14–16,18)

Raskausdiabetesta pidetään taustaltaan heterogeenisenä (18,19) ja jossain määrin periytyvänä sairautena (15,16,19). Perheen diabeteshistorian on todettu linkittyvän raskausdiabetesriskiin (ks. luku 2.5.1). Tutkimukset ovat osoittaneet, että raskausdiabeteksella on samoja geneettisiä piirteitä tyyppin 1 diabeteksen (15), tyyppin 2 diabeteksen (15,16,19–23) sekä MODY:n kanssa (15).

Raskausdiabetes voidaan jakaa autoimmuuni-raskausdiabetekseen ja ei-autoimmuuni-raskausdiabetekseen riippuen siitä, esiintyykö äidillä saarekesoluvasta-aineita merkinä autoimmuunitulehduksesta. Vasta-ainepositiivisilla autoimmuuni-raskausdiabeetikoilla on suurentunut riski myöhempään tyyppin 1 diabetekseen, kun taas vasta-ainenegatiivisille ei-autoimmuuni-raskausdiabeetikoille kehittyy todennäköisemmin tyyppin 2 diabetes (24). Geneettisen perimän lisäksi äidin elintavat vaikuttavat sairastumiseen (ks. kappale 2.4). Selvittämättä on, missä suhteessa perimä ja elintavat selittävät raskausdiabeteksen etiologian.

Raskausdiabetes on yleistynyt. Esiintyvyys Suomessa on noussut 90-luvun 1 %:sta nykyiseen reiluun 12 %:iin (1,4). Sama esiintyvyyden kasvutrendi on nähtävillä maailmanlaajuisesti (14,26–29), joskin esiintyvyydessä on suuria eroja eri etnisten ryhmien välillä (16) (ks. kappale 2.4.2). Kasvusuunta on huolestuttava, sillä raskausdiabetesdiagnoosin saaneista jopa puolelle tiedetään kehittyvän diabetes 10–15 vuoden sisällä (ks. kappale 2.3.4).

2.2 Raskausdiabeteksen diagnosointi ja hoidon aloitus

Raskausdiabetes on usein oireeton (18). Diagnoosi tehdään vakioidun glukoosirasituskokeen avulla. Potilaan plasman glukoosipitoisuudet mitataan kolmesta näytteestä: ensimmäinen näyte otetaan ennen koetta 12 tunnin paaston päätyttyä ja seuraavat näytteet yksi ja kaksi tuntia glukoosirasituskokeen jälkeen. Käypä hoito -suosituksen (2013) mukaiset diagnostiset glukoosipitoisuudet ovat: paastoarvo ≥ 5.3 mmol/l, tunnin arvo ≥ 10.0 mmol/l ja kahden tunnin arvo ≥ 8.6 mmol/l. Diagnoosi tehdään jo yhden poikkeavan arvon perusteella. Maailmanlaajuisesti diagnostiset raja-arvot vaihtelevat järjestyksessä paasto, 1. tunnin ja 2. tunnin arvo seuraavasti: $\geq 5,0-7,0$; $\geq 9,2-10,6$ ja $\geq 7,8-9,2$ (1,29).

Käypä hoidon (2013) mukaan glukoosirasituskoet tehdään kaikille raskaana oleville raskausviikoilla 24–28. Vain pienen riskin omaavat äidit voidaan jättää seulonnan ulkopuolelle. Pienen riskin ryhmään kuuluvat 1) raskauden alussa normaalipainoiset (BMI 18,5–25) alle 25-vuotiaat ensisynnyttäjät, joiden lähisukulaisilla ei ole todettu tyyppin 2 diabetesta ja 2) raskauden alussa normaalipainoiset alle 40-vuotiaat uudelleensynnyttäjät, joiden ensimmäisessä raskaudessa ei esiintynyt raskausdiabetesta eikä lapsen makrosomiaa. Äidin sairastumisriskin ollessa suuri, glukoosirasituskoet voidaan tehdä jo raskausviikoilla 12–16. Suurentunutta sairastumisriskiä aiheuttavat aiempi raskausdiabetes, munasarjojen monirakkulaoireyhtymä (PCOS), vaikea lihavuus raskauden alussa (BMI yli 35), oraalinen kortikosteroidilääkitys, glukosuria raskauden alussa ja lähisukulaisten tyyppin 2 diabetes. Glukoosirasituskoet toistetaan raskausviikoilla 24–28, jos alkuraskauden koetulos on normaali. (1) Raskausdiabetes voi puhjeta myös raskausviikon 28 jälkeen (2).

Tärkein hoito on suositellun ruokavalion noudattaminen. Yleisiin ravitsemussuosituksiin verrattuna energiansaantia pyritään laskemaan, kuitenkin tinkimättä ravintoaineiden saantisuosituksista. Käypä Hoidon (2013) mukaan päivittäiset energiansaantisuositukset ovat normaalipainoisille raskausdiabeetikoille 1800–2000 kcal/vrk ja ylipainoisille 1600–1800 kcal/päivä. Näin pyritään hillitsemään raskaudenaikaista painonnousua ja ylipainoisilla painonnousu pyritään jopa estämään. Hiilihydraattien laatua muutetaan kuitupitoisempaan suuntaan, määrää rajoitetaan (50–60 energiaprocentista 40–50 energiaprocenttiin) ja päivittäinen saanti jaetaan tasaisemmin päivän mittaan. Proteiinin saantia suositellaan lisättäväksi (10–20 energiaprocentista 20–25 energiaprocenttiin). Rasvansaantisuositus mukailee yleisiä suosituksia. (1).

Säännöllinen liikunta on tärkeä apu hoitotasapainoon pääsyssä. Liikunnan avulla voidaan parantaa sokeriaineenvaihduntaa ja ehkäistä liiallista painonnousua (31). Raskaudenaikainen liikuntasuositus mukailee yleisiä suosituksia (ks. kappale 2.6, s. 18).

Yleensä ruokavaliohoito ja liikunnan lisääminen riittävät, jos sokerirasituskoeteissa kolmesta arvosta vain yksi on patologinen. Jos patologisia arvoja on kaksi tai kolme, ryhdytään omatoimisiin verensokeriarvojen mittauksiin. Suomalaisessa tutkimuksessa (32) omatoimisia mittauksia suorittaneilla painonnousu oli hillitympää ja syntyneet lapset olivat pienempiä kuin verrokiryhmällä. Omatoimisten mittausten hyötynä on myös insuliinihoitoa tarvitsevien tehokkaampi ja luotettavampi tunnistaminen (32). Insuliinihoidon aloitusta puoltavat toistuvasti diagnostisen rajan ylittävät glukoosiarvot ja myös toistuvasti todettu makrosomiariski (1).

Ensimmäistä kertaa insuliinihoitoa saavilta raskausdiabeetikoilta tulisi Käypä Hoito (2013) -työryhmän mukaan määrittää GAD-vasta-aineet. GAD-vasta-ainepositiivisuus viittaa autoimmuunipohjaiseen LADA-diabetesmuotoon (latent autoimmune diabetes in adults), joka on tyyppin 1 diabeteksen alatyypin. Näitä seuloutuu raskausdiabeetikoista 5–10 % (1). MODY (maturity-onset diabetes of the youth) on toinen diabetesmuoto, joka tulisi löytää raskausdiabeetikoilta. MODY2-diabeetikoiden hoito on muihin diabetesmuotoihin nähden poikkeavaa: insuliinihoitoa annetaan vain, jos sikiö on todettu makrosomiseksi. Tällä menettelyllä vältetään sikiön kasvun hidastumisen riski, jos sikiö on saman geenivirheen kantaja (50 %:n mahdollisuus). MODY-tapauksia raskausdiabeetikoista on 5 %. (1). Autoimmuuni- ja MODY -diabeteksen mahdollisuus tulee pitää mielessä etenkin hoikilla raskausdiabeetikoilla, joilla ilmenee lihaviin verraten vähemmän insuliiniresistenssiä (1,18).

2.3 Raskausdiabetes riskinä sekä äidille että sikiölle

Insuliinia tarvitsevien raskausdiabeetikkoäitien löytyminen on erityisen tärkeää. Ilman hoitoa heidän lapsensa ovat alttiimpia ongelmille synnytystä ennen, sen aikana ja sen jälkeen. Ei-diabeetikkoäiteihin verrattuna insuliinihoitoisten raskausdiabeetikkoäitien lapsilla esiintyy 3-5 kertaa enemmän kohdunsisäistä hapenpuutetta, makrosomiaa ja Erbin pareesia (33). Hartiadystokia ja muut synnytyskomplikaatiot, sekä sikiökuolleisuus ovat lähes yhtä yleisiä kuin insuliinipuutosta sairastavilla (7,9). Raskausdiabeetikoilla istukan toimintahäiriöt (32), raskaudenaikainen hypertensio ja pre-eklampsia (33) ovat yleisempiä verrattuna sokeriaineenvaihdunnaltaan terveisiin. Sektioon joudutaan turvautumaan terveitä synnyttäjiä useammin (34).

Neonataaliongelmiä esiintyy 59 %:lla hoitamattomien diabeetikkoäitien lapsista, hoidettujen diabeetikkoäitien lapsista 18 %:lla ja 11 %:lla ei-diabeetikkoäitien lapsista (35). Raskausdiabeetikoiden lapsilla on suurentuneet riskit myöhempään ylipainoon, sokeriaineenvaihduntahäiriöön ja metaboliseen oireyhtymään (1,11,16,18,36). Raskausdiabeteksen jälkeen naisilla on todettu maksan ja lihasten rasvoittumista (18). Myös riski sairastua aikuisiän diabetekseen on kasvanut (ks. kappale 2.3.4).

Raskausdiabeteksen uusiutumisriski vaihtelee tutkimusten mukaan 30–84 %:n välillä. Herkemmin raskausdiabetes uusiutuu, jos äidillä on tyypillisiä raskausdiabetesriskitekijöitä (ks. kappale 2.4) ja/tai aiempi raskausdiabetes on todettu jo raskauden alkupuolella, hoitoon on tarvittu insuliinia, äidin paino on noussut yli 5 kg raskauksien välillä, synnytysten väli on alle vuosi, tai äiti on monisyntyttäjä (1).

2.3.1 Makrosomia, hartiadystokia ja olkahermopunosvaurio

Sikiö määritellään makrosomiseksi, kun paino on +2 SD yli viitearvon, tai arvioitu syntymäpaino on yli 4500 g. Makrosomian riskitekijät ovat äidin ikä, raskautta edeltävä ylipaino (BMI>25), suuri painonnousu raskauden aikana, raskausdiabetes, insuliinihoito raskauden aikana ja aiempi makrosominen lapsi (1,34,36). Makrosomian esiintyvyys on suomalaisen aineiston mukaan insuliinihoitoisilla raskausdiabeetikoilla 18 %:n luokkaa, ruokavaliohoitoisilla raskausdiabeetikoilla 4 %:n ja terveillä 2 %:n luokkaa (34). Tärkeimpänä etiologisena tekijänä pidetään äidin hyperglykemiaa (1). Tämä johtaa sikiön hyperglykemiaan, johon sikiön haiman beetasolut vastaavat insuliinituotantoa nostamalla (37). Tuotantoa stimuloivat erityisesti lyhytaikaiset hyperglykemiajaksot, joita esiintyy etenkin huonossa hoitotasapainossa olevien diabeetikkoäidin ruokailujen jälkeen (1,37). Insuliini on kasvutekijä ja suurentuneet pitoisuudet johtavat sikiön suurikasvuusrisikkiin. Raskauden loppupuolella makrosomista sikiötä voi uhata krooninen hapenpuute. Vakavin seuraus tästä voi olla sikiön menehtyminen kohtuun (33,34,36,38).

Makrosomisenkaan sikiön pää ei kasva normaalia suuremmaksi, mutta ongelmia synnytykseen voivat tuoda suurikokoiset hartiat (38), jolloin puhutaan hartiadystokiasta. Tämä tilanne tulee eteen 0,2–7 %:ssa synnytyksistä (39). Hartiadystokian vahvin riskitekijä on lapsen suuri arvioitu syntymäpaino (39): yli 4500 g:n painoisilla diabeetikon lapsilla riski hartiadystokiasta on 20 %:n luokkaa (33). Synnytyksessä hartiadystokia aiheuttavat merkittävät riskit sekä äidille että syntyvälle vauvalle (33,39): Äidillä voi esiintyä verenvuotoa, laaja välilihan repeämä tai kohdun ruptuura. Vakavimmat komplikaatiot ovat vauvan hypoksis-iskeeminen enkefalopatia ja kuolema. Tavallisempia komplikaatioita ovat vauvan solisluun tai olkaluun murtumat ja

olkahermopunosvaurio. Murtumat voivat aiheuttaa tilapäisen pseudoparesin (yläraajan käyttämättömyyden), mutta tilanne korjaantuu muutamassa viikossa (40).

Olkahermopunosvaurio voi aiheutua synnytyksen aikana olkahermopunoksen kohtuuttoman venymisen seurauksena. Ilmaantuvuus Suomessa on 0,3 %:n luokkaa (40) ja raskausdiabeetikoilla korkeampi, 2,4–2,7 % (34). Hartiadystokia satakertaistaa riskin, mutta vaurio voi syntyä myös komplisoitumattomissa alatiesynnytyksissä, perätilasynnytyksissä ja sektioiden yhteydessä (39). TAYS:ssa tehdyn tutkimuksen (39) mukaan 40 %:ssa hartiadystokiatapauksista seurauksena oli olkahermopunos-vaurio. Syntymän jälkeen vaurio näkyy yläraajan velttona halvauksena. Lihasten ja tuntoaistin toimintahäiriöiden vaikeusasteessa on vaihtelua (40). Ennusteeseen vaikuttaa vaurion laajuus: laajemmat vauriot, jotka ulottuvat C5-Th1-tasolle jäävät suuremmalla todennäköisyydellä pysyviksi, mutta kaiken kaikkiaan 60–95 % potilaista paranee täysin – suurin osa itsestään kuukauden sisällä (39,40).

Makrosomia ja arvioitu hartiadystokiariski ajavat usein sektiopäätökseen. Käypä hoito – suosituksen (2013) mukaan sikiön arvioidun painon ylittäessä 4000 g tutkitaan synnyttäjän lantio, huomioidaan synnytysanamneesi ja tehdään yksilöllinen synnytystapasuunnitelma. Synnytystavaksi suositellaan sektiota, kun sikiön arvioidaan painavan yli 4500 g. Sektiot ovat ruokavaliohoitoisilla raskausdiabeetikoilla tavallisempia, kuin terveillä synnyttäjillä ja insuliinihoitoisista raskausdiabeetikoista 35–40 % synnyttää sektioilla (34,38).

Sektioon liittyy suurempia komplikaatioriskejä kuin normaaliin alatiesynnytykseen. Yleisimmät komplikaatiot ovat verenvuodot ja tulehdukset. Sektion jälkeinen infektio voi olla erityisen vaikea, mistä johtuen profylaktista mikrobilääkehoitoa suositellaan. Suoritettu sektio luo haasteita seuraavaan raskauteen: kohdun repeämät ja istukkaongelmat ovat yleisempiä. (33)

2.3.2 Krooninen hypoksia

Äidin hyperglykemia aiheuttaa sikiön kroonista hypoksiaa, kun huono glukoositasapaino heikentää hapen siirtymistä istukasta sikiön verenkiertoon. Sama vaikutus on ketoasidoosilla ja tupakointi huonontaa siirtymistä entisestään. Äidin hyperglykemia johtaa sikiön hyperglykemiaan, joka johtaa kiihtyneeseen aineenvaihduntaan. Hyperglykemian stimuloima insuliinituotannon lisääntyminen kiihdyttää anaboliala. Näillä mekanismeilla sikiön hapenkulutus kasvaa, mikä nostaa kroonisen hypoksian riskiä. (1,37)

Sikiön krooninen hapenpuute johtaa erytropoietiniin (EPO) tuotannon lisääntymiseen. EPO-pitoisuuksien nousu kiihtyy, kun sikiön veren happipitoisuus on laskenut 40 % normaalista happipitoisuudesta. EPO-tuotantoon osallistuu sikiön munuaisten lisäksi mm. istukka. (37) Makrosomisen sikiön maksa, perna ja sydän suurentuvat. EPO:n kiihdyttämä punasolutuotanto voi johtaa polysytemiaan, jolloin veren hematokriittiarvo on yli 0,65. Polysytemia altistaa vauvan hyperbilirubinemialle, jonka ikävin seuraus voi olla vaikeaan aivovaurioon johtava kernikterus. Krooninen hypoksia johtaa vakavimmillaan kohtukuolemaan. Äidin huono glukoositasapaino lisää perinataalikuolleisuuden riskiä, joka on insuliinihoitoisella raskausdiabeetikolla verrattavissa insuliinipuutosta sairastavan riskiin. (1)

2.3.3 Peri- ja neonataalikomplikaatiot, sekä lapsen painonkehitys

Sikiön ja vastasyntyneen komplikaatioita esiintyy raskausdiabeetikon lapsilla siinä missä tyyppin 1 ja 2 diabeetikkojen lapsillakin. Hoitotasapainolla on yhteys komplikaatioiden laatuun ja vakavuusasteeseen. Raskausdiabeetikkojen lapsista 5–30 %:lla esiintyy hengitysvaikeuksia, 5–24 %:lla hypoglykemiaa, 2–13 %:lla polysytemiaa ja 6–23 %:lla hyperbilirubinemiaa. Myös hypokalsemian ja –magnesemian esiintyminen on raskausdiabeetikkojen lapsilla yleisempää. (1)

Raskausdiabeetikon lapsella on kasvaneet riskit myöhempään ylipainoon, sokeriaineenvaihdunnan häiriöön ja metaboliseen oireyhtymään (1,11,16,18,36). Äidin tarjoama hyperglykeeminen kohtuympäristö saattaa johtaa sikiöllä pysyviin metabolisiin muutoksiin (36): Hyperglykemian aiheuttama oksidatiivinen stressi mitokondrioissa muokkaa sikiön metaboliaa ja hyperinsulinemia johtaa muutoksiin sikiön energiatasapainon, ruokahalun ja metabolian säätelyssä. Eläinkokeilla on osoitettu jopa pysyviä aivomuutoksia kyseisillä säätelyalueilla (36,41). Äidin raskautta edeltävä paino voi olla oleellinen tekijä edellä lueteltujen vaikutusten esiintymisessä. Pirkolan ym. tutkimus (42) osoittaa, että lapsen ylipainon kehittymisen riski oli suurin (OR 4,05), kun raskausdiabeetikko-äidillä oli ollut ylipainoa jo ennen raskautta. Normaalipainoiselle äidille kehittynyt raskausdiabetes ei kohottanut Pirkolan ym. mukaan lapsen ylipainoisuusriskiä.

2.3.4 Raskausdiabeteksen yhteys aikuisiän diabetekseen

Raskaus voi toimia sokeriaineenvaihduntahäiriötaipumuksen paljastimena (16). Tanskalaisessa tutkimuksessa (43) todetaan, että suurimmalla osalla raskausdiabeteksen sairastaneista on ylipainoa, insuliiniresistenssiä sekä heikentynyttä insuliinituotantoa – varsin otollinen tilanne tyyppin 2 diabeteksen puhkeamiselle. Näin ollen viimeistään raskauden jälkeen olisi hyvä aloittaa diabeteksen preventio terveellisten elämäntapojen avulla.

Raskausdiabeteksen sairastaneista 40-60 %:lle kehittyy diabetes 10-15 vuoden sisällä (20,23,43–45). Prosenttiluvut vaihtelevat jopa 6-92 %:n välillä riippuen seuranta-ajoista, etnisestä alkuperästä ja diagnosointikriteereistä (14). Todennäköisimmin diabetes voidaan diagnosoida jo viiden vuoden sisällä raskaudesta, jolloin raskausdiabeetikkojen sairastuvuus diabetekseen on suurimmillaan, kun taas kymmenen vuoden kuluttua raskaudesta sairastuvuus on hiipunut ollen kuitenkin korkeampi, kuin ei-raskausdiabeetikoiden sairastuvuus. (7,46). Kaiken kaikkiaan raskausdiabeteksen sairastaneilla on yli kymmenkertainen riski sairastua aikuisiän diabetekseen verrattuna terveisiin verrokkeihin (45). Tyyppin 2 diabetes on yleisin seuraus, mutta 5–10 % raskausdiabeetikoista sairastuu tyyppin 1 diabetekseen (1).

Diabetesvaaraa kasvattavien tekijöiden määrä on suuri, mutta niiden vaikutukset ovat kiisteltyjä (46). Seuraavia on esitetty altistaviksi tekijöiksi: raskautta edeltävä korkea BMI (46), raskausdiabeteksen toteaminen alle 25-vuotiaana (33,38), raskausdiabetes todettu jo raskauden alussa (14,46), raskaudenaikainen korkea paastoglukoosiarvo (18,46), raskaudenaikaisen glukoosirasituskokeen 2. tunnin arvon patologisuus (1,18,45), hoidossa jouduttu turvautumaan insuliiniin (1,14,33,38), raskaudenaikainen suuri painonnousu (1), ennenaikainen synnytys (Riskinä tyyppin 1, mutta ei tyyppin 2 diabetekselle.) (45), poikkeava glukoosiaineenvaihdunta synnytyksen jälkeen (1,18,45), raskaudet raskausdiabeteksen jälkeen (1,18), useamman raskauden aikana todettu raskausdiabetes (14), äidin yli 35 vuoden ikä (1), ylipaino (1,18,33,38,45) ja lähisukulaisella todettu diabetes (33,38,45).

Äidin veren glukoosipitoisuuksien seuranta raskauden jälkeenkin on tärkeää. Tanskalaisen tutkimuksen (45) mukaan ruokavaliohoitoisen raskausdiabeteksen sairastaneilla ilmeni heikentynyttä sokerinsietoa liki 7-kertaisesti terveisiin verrattuna vielä 2-11 vuotta raskauden jälkeen. Insuliinihoitoisen raskausdiabeteksen sairastaneilla esiintyvyys voi olla vielä suurempi. Käypä hoidon (2013) suosituksena on sokerirasituskokeen uusiminen vuoden kuluttua synnytyksestä ja insuliinihoitoisille raskausdiabeetikoille jo 6-12 viikon kuluttua synnytyksestä. Tämän jälkeen 1–3 vuoden välein suositellaan sokerirasituskoetta, sekä BMI:n, vyötärön ympäryksen, verenpaineen ja seerumin lipidipitoisuuksien mittaamista.

Elämäntapamuutoksilla voidaan vaikuttaa tyyppin 2 diabeteksen sairastumisriskiin: ylipainoiset raskausdiabeetikot voivat puolittaa riskinsä laihduttamalla lähelle normaalipainoaan, vähentämällä kovien rasvojen käyttöä ja liikkumalla säännöllisesti (18,38,45). Imettäminen voi auttaa painonpudotuksessa ja ehkäistä tyyppin 2 diabetesta ja tämän vuoksi raskausdiabeetikoille suositellaankin täysimetystä siihen saakka, kun vauva on 6kk ikäinen (1). Myös normaalipainoisia diabeetikkoja tulisi kannustaa terveellisiin elämäntapoihin ja normaalipainon ylläpitoon (46). Lääkärien ja neuvolan henkilökunnan kannustava ote on tärkeää, sillä äidit saattavat aliarvioida sairastumisriskiään (46) ja elämäntapamuutokset pienen lapsen vanhempana voivat osoittautua haasteellisiksi.

2.4 Raskausdiabeteksen tärkeimmät riskitekijät

Raskausdiabeteksen riskitekijöinä tunnetaan ylipaino, yli 40 vuoden ikä, aiempi makrosomia, tai epäily suurikokoisesta sikiöstä meneillään olevassa raskaudessa, aiemmassa raskaudessa todettu raskausdiabetes, sokeria aamuvirtsassa, lähisukulaisella todettu diabetes ja munasarjojen monirakkulaoireyhtymä (7,32,33,38). Lisäksi ruokavaliolla, liikkumistottumuksilla, etnisellä alkuperällä (1,7,15,47), kroonisella hypertensiolla (15) ja heikentyneellä hedelmällisyydellä (47) on todettu olevan vaikutusta riskin suuruuteen. Raskausdiabetekseen yhdistetään myös insuliiniresistenssiä ehkäisevän adiponektiinin matalat pitoisuudet sekä leptiinin, tulehdusmerkkiaine CRP:n ja TNF-alfan kohonneet pitoisuudet veressä (7,15,18). Tupakointi heikentää elimistön insuliinisensitiivisyyttä ja lisäksi kohottaa tulehdusmerkkiaineista ainakin interleukiini-6:n ja TNF-alfan pitoisuuksia (48). Näin ollen tupakointi voi osaltaan vauhdittaa raskausdiabeteksen puhkeamista. Pelkkiin riskitekijöihin nojautuva raskausdiabeteksen seulonta ei riitä: riskitekijöiden perusteella tehtyjen seulontojen herkkyys ja tarkkuus ovat jääneet heikoiksi (49). Noin puolet suomalaisista raskausdiabetesdiagnoosin saaneista sairastuu ilman ennakoivia riskitekijöitä (50). Toisaalta noin puolella suomalaisista raskaana olevista on riskitekijöitä ja heistä vain osalle puhkeaa raskausdiabetes (38).

2.4.1 Lihavuus, ruokavalio ja liikuntatottumukset

Reilu kolmannes synnyttäjistä on ylipainoisia (BMI on 25 kg/m² tai enemmän) (25). Lihavia (BMI on 30 kg/m² tai enemmän) oli vuosina 2010–2011 kaikista synnyttäjistä 12 % ja ensisynnyttäjistä 10 % (25). Lihavan insuliiniherkkyys on alentunut ja siten raskausdiabeteksen puhkeaminen on todennäköisempää (31,33). Insuliiniherkkyuden alentumista selittävät lihavilla todettu lihasten insuliinireseptorien toiminnan heikentyminen ja insuliiniresistenssiin yhdistetyn PC-1 proteiinin yli-ilmentyminen (ks. liite s. 41, ENPP1) (51). Insuliiniresistenssin taustalle on ehdotettu myös lihavilla tapahtuvia muutoksia lihaskudoksen rasva-aineenvaihdunnassa ja maksan kyvyssä sitoa insuliinia (52). Rasvaa voi kertyä myös muualle kuin rasvakudokseen, kuten maksaan, luurankoliinaksiin ja jopa haiman beetasoluihin, johtaen insuliinisynteesin häiriintymiseen (48). Lihavalla verenkierrossa runsaasti tarjolla olevat vapaat rasvahapot kilpailevat glukoosin kanssa etenkin lihaskudoksen energialähteen roolista ja näin ollen glukoosinsietokyky alenee (52).

Etenkin vatsaonteloon kertynyt rasvakudos on metabolisesti aktiivista. Rasvakudos tuottaa adiponektiinia, joka nostaa solujen insuliiniherkkyyttä (53). Näin sen voidaan katsoa toimivan insuliiniresistenssin ehkäisijänä. Edullisia vaikutuksia ovat myös veren vapaiden rasvahappojen ja lihasten triglyseridien vähentyminen. Paradoksaalisesti lihavan rasvakudos tuottaa kuitenkin vähemmän adiponektiinia. Etenkin viskeraalisen rasvakudoksen lisääntyminen pienentää voimakkaasti adiponektiinipitoisuuksia. Lisäksi plasman korkeiden paastoglukoosi-, triglyseridi- ja CRP-pitoisuuksien on todettu korreloivan käänteisesti adiponektiinipitoisuuksiin. (54)

Leptiini on erityisesti rasvakudoksen, mutta myös mahalaukun, luurankoliinien ja istukan, tuottama hormoni, joka säätelee energiataloutta (15). Lihavilla leptiinipitoisuudet ovat korkeammat, mutta samanaikaisesti esiintyvä leptiiniresistenssi estää leptiinin laihduttavan vaikutuksen (52,54,55). Hyperleptinemia on yhdistetty sekä vähentyneeseen insuliinituotantoon (55) että insuliiniresistenssiin (54). Osa tutkimuksista esittää raskauden alussa todetun hyperleptinemian ennustavan raskausdiabeteksen puhkeamista (15), mutta yhteys on vielä

epäselvä (55). Terveellisellä ruokavaliolla ja liikunnalla voidaan ylläpitää leptiinisensitiivisyyttä raskauden aikana (55).

Rasvakudos tuottaa myös tulehdustekijöitä, kuten TNF-alfa ja IL-6:sta (1,52). TNF-alfa heikentää insuliinin vaikutuksia kohdekudoksissa (54). TNF-alfan on todettu myös vähentävän adiponektiinin tuotantoa, mikä voi olla yksi selittävä tekijä lihavan hypoadiponektinemiassa (55). Leptiini kiihdyttää IL-6:n tuotantoa (54), jonka kasvaneet pitoisuudet elimistössä saavat aikaan matala-asteisen jatkuvan tulehdustilan (56): maksa tuottaa IL-6:n stimuloimana CRP:tä, jonka pitoisuus on lihavilla suurentunut (OR 2,13 lihavilla miehillä ja OR 6,21 lihavilla naisilla) (56). CRP:n tiedetään voivan aiheuttaa leptiiniresistenssiä (54) ja kohonnut CRP-pitoisuus on myös itsenäinen raskausdiabetekselle altistava tekijä (7,15).

NELLI-pilottitutkimuksen mukaan raskaudenaikainen painonnousu ylittää suositukset ylipainoisilla ja lihavilla useammin kuin normaalipainoisilla (3). Suositukset ylittävä painonnousu altistaa raskausdiabeteksen puhkeamiselle (7,55), vaikeuttaa äidin palautumista synnytyksen jälkeen raskautta edeltäneeseen painoon ja lisää sekä äidin että lapsen ylipainon riskiä (31).

Huono ruokavalio ennen raskautta ja sen aikana nostaa raskausdiabeteksen riskiä (47,57). Riskiä nostavia tekijöitä ovat etenkin liiallinen energian saanti, aterioiden suuri koko, sekä suositeltua suurempi tyydyttyneiden rasvahappojen osuus ja runsas hiilihydraattipitoisuus. Epäsuotuisia seurauksia on havaittu myös silloin, kun ravintokuidun saanti on niukkaa ja samalla saatu glykemiakuorma, eli veren glukoosipitoisuutta nostattavien hiilihydraattien määrä, on suuri. (1)

Vähäinen liikunta ennen raskautta nostaa raskausdiabeteksen riskiä (1,7,47). Sen sijaan säännöllinen liikunta ennen raskautta ja sen aikana saattaa parantaa glukoosiaineenvaihduntaa ja pienentää siten raskausdiabetesriskiä (1,3,31,58,59).

2.4.2 Ikä ja etninen alkuperä

Synnyttäjistä noin joka viides on täyttänyt 35 vuotta (25). Yli 35-vuotiailla raskauskomplikaatiot ovat selvästi yleisempiä. Ikä on itsenäinen riskitekijä yli 40-vuotiailla odottajilla kaksinkertaistaen raskausdiabeteksen, etisen istukan ja istukan enneaikaisen irtoamisen riskit (60).

Raskausdiabeteksen esiintyvyys vaihtelee merkittävästi eri etnisten ryhmien välillä (16,34). Esiintyvyys on suurempi Amerikan alkuperäisasukkaiden, latinalaisamerikkalaisten, afroamerikkalaisten ja aasialaisten joukossa verrattuna ei-latinalaisiin valkoihosiin (29,47). Näistä korkean riskin ryhmistä aasialaisilla raskausdiabeteksen esiintyvyys on suurin (29,61). Äidin rodun lisäksi vauvan isän etninen tausta vaikuttaa raskausdiabeteksen riskin suuruuteen (61). Etnisten ryhmien välisiä eroja selittävät geneettiset tekijät – muun muassa raskaudenaikaisessa insuliiniherkkyydessä on todettu olevan vaihtelua eri etnisten ryhmien välillä (62) – mutta myös terveyspalveluiden saatavuus ja käyttö, elämäntapa- ja sosiokulttuuriset erot voivat vaikuttaa diabeettisten riskitekijöiden kasautumiseen (29,63).

2.4.3 Munasarjojen monirakkulaoireyhtymä, PCOS

PCOS-oireyhtymä on naisilla melko yleinen: esiintyvyys on 5–10 %:n luokkaa (33,64). PCOS:n puhkeamiseen vaikuttavat sekä perimä, että ympäristö (33). PCOS aiheuttaa muun muassa aineenvaihduntahäiriöitä, kuten rasva-aineenvaihdunnanhäiriöitä (64) ja insuliiniresistenssiä (38,51,64,65). Insuliiniresistenssiä selittää osaltaan oireyhtymään yhdistetty lihaksen insuliinireseptorin tyrosiinikinaasin vähentynyt aktiivisuus (51). Insuliiniresistenssistä seuraa kompensatorista hyperinsulinemiaa (33) ja kun haiman beetasolut väsyvät kasvaneeseen insuliinintuotantoon, puhkeaa tyypin 2 diabetes. PCOS-naiset sairastuvat myös terveitä useammin metaboliseen oireyhtymään ja verenpainetautiin (33).

Oireyhtymää sairastavista noin puolella on ylipainoa, joka keskittyy keskivartalolle (33,64). Ylipainon kertyminen PCOS-naisilla on tärkeä merkki lisääntyneestä tyypin 2 diabetes-riskistä: 20 %:lle ylipainoisista PCOS-naisista kehittyy tyypin 2 diabetes jo 30–40-vuotiaana (65). Raskausdiabeteksen riskiä PCOS nostaa 2–3-kertaiseksi (33). Metformiinista saattaa olla apua ruokavaliohoidon lisäksi jarruttamaan raskausdiabeteksen puhkeamista (1,65).

Ympäristö vaikuttaa osaltaan sairastumisessa edellä mainittuihin tauteihin myös PCOS-naisilla, mutta perimän vaikutus lienee voimakas. Lihavista PCOS-naisista 44 %:lla on tyypin 2 diabetesta 1. asteen sukulaisilla. Näillä naisilla on todettu selkein insuliinierityksen vajaus ja insuliinintuotannon heikentynyt mukautuminen plasman kohonneisiin glukoosipitoisuuksiin. (65)

2.5 Perintötekijät raskausdiabeteksen taustalla

Raskausdiabeteksen taustalla oleviin insuliiniresistenssiin ja insuliinivajaukseen voi tulla alttius perintönä (15). Etenkin beetasolujen toimintaa pidetään vahvasti periytyvänä piirteenä (66). Näin ollen geenit, jotka liittyvät beeta-solujen toimintaan (21,43,66,67) ja insuliinin eritykseen, sekä insuliiniresistenssiin ja lihavuuteen (26,43,47,68), ovat osoittautuneet lupaaviksi raskausdiabeteksen patogeneesiä tutkittaessa. Geneettinen etiologia on heterogeeninen (18,24) ja sairastumisriski näyttää nousevan, mitä enemmän henkilölle on kasautunut diabeettisten geenien riskialleeleja: Tutkimukset ovat osoittaneet sairastumisriskin kohoavan kaksin–kolminkertaiseksi henkilöillä, joilla esiintyy useita riskialleeleja verrattuna niihin, joilla näitä ei ilmennyt lainkaan (43,69).

2.5.1 Familiaalinen diabeteshistoria

Ensimmäisen asteen sukulaisella (tarkoitetaan vanhempia ja sisaruksia) esiintyvän diabeteksen on todettu nostavan raskausdiabetesriskiä (7–13). Vielä ei tiedetä varmaksi, vaikuttaako äidin diabeteshistoria isän diabeteshistoriaa voimakkaammin raskausdiabeteksen puhkeamiseen. Tutkimuksia on puolesta ja vastaan. Äidin diabeteshistorian korostumista selittäviä tekijöitä voivat olla äidin ja tyttären jakamat ruokavalio-, liikunta- ja elämäntapatottumukset, mutta erityisesti jo varhaisessa vaiheessa äidin tyttarelleen tarjoama diabeettinen kohtuympäristö (8,9,12,13,16). Jo 1980-luvulla Martin ym. huomasivat tutkimuksessaan (13), että raskausdiabeetikoiden äideillä oli todettu raskausdiabetes 8 kertaa useammin, kuin terveillä verrokeilla. Diabeettinen kohtuympäristö voi saada aikaan epigeneettisiä muutoksia sikiössä (16). Sikiön ali- ja ylipainemusta, sekä matalaa ja korkeaa syntymäpainoa pidetään kaikkia itsenäisinä diabetesriskitekijöinä (9,70). Sikiö saa vain äidiltään mitokondriaalisen DNA:n, jolloin mutaatiot tässä perimäaineksessa voisivat selittää äidin diabeteshistorian suurempaa roolia tyttären raskausdiabeteksen riskin nousussa. Mitokondriaalista diabetesta ei kuitenkaan pidetä selittävänä tekijänä, sillä tautimuoto on varsin harvinainen esiintyvyyden ollessa alle 1 % ja tähän diabetesmuotoon liittyvät usein kuulo-ongelmat ja neurologiset oireet (9,12,15,39).

Äidin diabetes nostaa tutkimusten (8–11) mukaan tyttären raskausdiabetesriskiä yli kolminkertaiseksi verrattuna suvultaan diabeteksen suhteen terveisiin. Vaikka äiti olisi terve, näyttää äidin suvussa esiintyvä diabetes johtavan jo liki kolminkertaiseen riskiin (9). Isällä todettu diabetes kasvattaa riskiä lähes yhtä paljon, kaksin–kolminkertaiseksi, mutta näyttö on kiistellympi (8,10,11). Molemmilla vanhemmilla todettu diabetes nosti Williamsin ym. tutkimuksessa (11) tyttären raskausdiabetesriskiä noin 4-kertaiseksi (OR = 3,8). Kimin ym. tutkimuksessa (8) vastaavaa yhteyttä ei ollut, mutta sen sijaan molempien vanhempien diabeteksen todettiin johtavan aikuistyyppin diabetekseen yli 9-kertaa todennäköisemmin (OR = 9,6). Kiinnostava huomio tutkimuksissa (8,11) oli se, että pelkästään sisaruksilla ilmennyt diabetes nosti raskausdiabetesriskiä eniten: peräti 7–8-kertaiseksi. Retnakaranin ym. tutkimuksessa (7) raskausdiabetesriskin kasvuun näytti vaikuttavan myös synnyttäneisyys siten, että familiaalisen diabeteshistorian todettiin olevan itsenäinen riskitekijä ensisynnyttäjillä, mutta ei monisynnyttäjillä.

2.5.2 Familiaalinen hypertensio

Kroonista hypertensiota pidetään yhtenä raskausdiabeteksen riskitekijänä (15). Myös 1. asteen sukulaisilla ilmenevä hypertensio vaikuttaa riskin suuruuteen. Williamsin ym. tutkimuksessa (11) raskausdiabeteksen riski kohosi lievästi (OR = 1,8) kun äidin molemmilla vanhemmilla oli todettu hypertensio, mutta yhteys ei ollut tilastollisesti merkitsevä (95 %:n luottamusväli 0,8–4,2). Sisaruksen hypertensio nosti raskausdiabetesriskiä kaksinkertaiseksi (OR = 2,3, 95 %:n luottamusväli 1,0–5,3) ja kun sekä vanhemmilla ja ainakin yhdellä sisaruksella oli todettu hypertensio, riski saada raskausdiabetes oli 3,4-kertainen (OR = 3,4, 95 %:n luottamusväli 1,3–9,0) (11).

2.5.3 Geneettiset tekijät

Raskausdiabetesriskiä nostavia geenivariantteja on tunnistettu yli kolmekymmentä (ks. liite s. 36). Näitä geenivariantteja on löytynyt HLA-geenialueelta, MODY:n taustalla olevista geeneistä, beetasolujen toimintaan ja insuliinin eritykseen vaikuttavista geeneistä, sekä insuliiniresistenssiin, metaboliaan ja lihavuuteen yhdistettävistä geeneistä. Useita näistä geenivarianteista on tutkittu vasta yhden tai muutaman populaation aineistolla. Lisäksi tutkimustulokset ovat olleet jokseenkin ristiriitaisia. Tätä selittävät osaltaan tutkimuspopulaatioiden eri etniset taustat ja toisaalta pienet otoskoot.

Etnisen taustan tiedetään vaikuttavan raskausdiabeteksen riskin suuruuteen. Suuren riskin populaatioilla, kuten Amerikan intiaaneilla ja Meksikon amerikkalaisilla, tutkimuksia on tehty vain vähän ja valkoihoisilla, joilla pidetään raskausdiabeteksen riskiä pienimpänä, tutkimuksia on suoritettu eniten (16). Etnisten ryhmien välillä eroa on geeniperimässä, ympäristötekijöissä, elämäntavoissa ja arvoissa. Myös raskausdiabeteksen seulonnassa ja diagnosoinnissa on eroja. Nämä seikat huomioon ottaen on ymmärrettävää, että eri populaatioihin kohdistuvissa tutkimuksissa saadaan ristiriitaisia tuloksia.

Osassa tutkimuksista aineisto on ollut pieni: raskausdiabeetikkojen tai kontrollien määrä on ollut pienimmillään 18–41 (4,22,77,96). Tällöin ympäristötekijät voivat korostua. Geeni-ilmentymiseen voivat vaikuttaa mm. lihavuus, hyperkolesterolemia, sekä muiden geenien ilmentyminen (27). Useissa tutkimuksissa raskausdiabeetikot olivat kontrolliryhmäläisiin verrattuna lihavampia ja vanhempia. Muutamassa tutkimuksessa (21,43,93) kontrolliryhmä koostui ei-raskaana olevista ei-diabeetikko naisista. Tämä vaikeuttaa ryhmien vertailua, sillä raskaus aiheuttaa naisen elimistöön erityisiä metabolisia haasteita – sokeriaineenvaihduntaan eritoten. Yhdessä tutkimuksessa (43) todettiin, ettei kontrolliryhmän raskausdiabetestaustasta ollut varmaa tietoa, näin ollen synnyttäneiden joukossa saattoi olla myös raskausdiabetestaustan omaavia.

Raskausdiabeteksen geenitaustan selvittelyssä on vielä työsarkaa edessä. Tämän työn liitteeksi on koottu lisätietoa tutkituista geenivarianteista ja tutkimustuloksista (ks. liite s. 36).

2.6 Raskausdiabeteksen preventio

Raskausdiabeteksen ehkäisyyn kannattaa panostaa. Välttämällä raskausdiabetes raskausajan ja synnytyksen riskit pienenevät, mutta hyöty on myös kauaskantoisempi. Raskaus on otollista aikaa äidin elämäntapamuutoksille. Positiiviset muutokset saattavat jäädä pitkäaikaisiksi ja hyödyttää äidin lisäksi koko perhettä (58).

Raskausdiabetesriskiä voidaan alentaa liikunnallisella elämäntyyllillä, monipuolisella ja terveellisellä ruokavaliolla, sekä ylipainon välttämällä (1). Liikkuvan elimistön lihas- ja rasvakudosten tasapaino on parempi, mikä parantaa insuliiniherkkyyttä (59). Säännöllisellä liikunnalla on myös muita elämänlaatua kohentavia vaikutuksia: Liikunta voi vähentää väsymystä, ahdistus- ja masennusoireita, sekä parantaa itsetuntoa (102). Nämä tekijät voivat auttaa äitiä ylläpitämään terveellisiä elämäntapoja muutenkin.

Kuuriluontoisten muutosten hyöty on vaatimaton: esimerkiksi liikuntainterventio viimeisen raskauskolmanneksen aikana ei tuonut katsauksen (103) mukaan hyötyjä tai haittoja raskausdiabetesdiagnoosin saaneille. Suurin hyöty saavutetaan, kun positiiviset ja pysyvät elämäntapamuutokset toteutetaan primaaripreventiona jo ennen raskautta. Tobiaksen ym. meta-analyysin (59) mukaan raskausdiabetesriskiä voidaan vähentää jopa 55 %, kun liikuntaa harrastetaan runsaasti ennen raskautta. Raskauden alussa harrastettu runsas liikunta vähentää riskiä 25 % (59).

Raskaudenaikainen liikuntasuositus mukailee yleisiä suosituksia. Kohtuukuormitteinen liikunta päivittäin vähintään 30 minuutin ajan ylläpitää terveyttä ja hyvää kuntoa (31). Liikunta raskauden aikana ehkäisee sekä äidin että lapsen ylipainon kehittymistä myös raskauden jälkeen (31). Raskauden aikanakin voi aloittaa turvallisesti säännöllisen liikuntaharrastuksen. Raskauden loppupuoliskolla suositellaan tosin välttämään hölskymistä ja tärähdyksiä aiheuttavia, sekä tapaturma-alttiita urheilulajeja. Laitesukellus on paineolosuhdemuutosten vuoksi vasta-aiheista. (58). Taulukossa 1. esitetään liikunnan pelisääntöjä raskaana olevalle. Säännöllinen liikunta ja ruokavalioiden hoito kuuluvat raskausdiabeteksen sekundaaripreventioon. Elämäntapamuutoksilla voidaan parantaa sokeriaineenvaihduntaa ja ehkäistä liiallista painonnousua. Liikunta- ja ruokavalioiden avulla neljä viidestä raskausdiabeetikosta pääsee hoitotasapainoon ilman insuliinia (33).

Thangaratinamin ym. (5) ja Streulingin ym. (104) meta-analyysien mukaan liikunta- ja ravitsemusinterventioiden avulla raskaudenaikainen painonnousu saadaan pysymään hillitympänä. Tulos on merkittävä, sillä eurooppalaisista ja amerikkalaisista raskaana olevista 20–40 %:lla raskaudenaikainen painonnousu ylittää suositukset (5). Suositukset ylittävä painonnousu altistaa raskausdiabeteksen puhkeamiselle (7), vaikeuttaa äidin palautumista synnytyksen jälkeen raskautta edeltäneeseen painoon ja lisää sekä äidin että lapsen ylipainon riskiä (31).

Taulukko 1. Liikunnan pelisäännöt raskaana olevalle.

Liikuntaharjoittelu tulee keskeyttää seuraavien oireiden ilmetessä:
<ul style="list-style-type: none">• verenvuoto emättimestä• lepoahdistus• huimaus• kova päänsärky• rintakipu• alaraajan turvotus yhdistettynä kipuun• heikkouden tunne• sikiön liikkeen määrän väheneminen• säännöllinen kivulias kohdun supistelu

Liikunnan vasta-aiheita:
<ul style="list-style-type: none">• sikiön kasvun hidastuma• ennenaikainen lapsivedenmeno• todettu kohdunkaulan heikkous• istukan ennenaikainen irtoaminen• etinen istukka (vasta-aihe loppuraskauden aikana)• yleissairaus, joka vaatii liikunnanrajoitusta

NELLI-hankkeessa (3) tutkittiin, voidaanko riskiryhmään kuuluvien äitien raskauden aikaisella tehostetulla ravitsemus- ja liikuntaneuvonnalla ja painonkehitystä kirjaamalla ehkäistä raskausdiabeteksen puhkeamista ja lapsen makrosomiaa. Makrosomian suhteen tulokset olivat lupaavia: lapsia, jotka olivat sikiöikäänsä nähden suurikokoisia, oli interventoryhmässä 7,3 %, kun kontrolliryhmässä osuus oli 19,5 % ($p = 0.03$). Raskausdiabeteksen puhkeamisen vähentyminen interventoryhmässä jäi toivottua vähäisemmäksi: raskausdiabeteksen ilmaantuvuuden ero interventio- ja kontrolliryhmien välillä ei ollut merkitsevä (27,3 % vs. 33,0 %, $p = 0.43$). Raskaana olevat äidit, jotka saivat tehostettua ravitsemusneuvontaa, pääsivät kuitenkin merkitsevästi paremmin asetettuihin ravitsemustavoitteisiin: kuidun ja hyvänlaatuisten rasvojen osuutta kyettiin nostamaan, kun taas sokerin kokonaismäärää saatiin vähennettyä (57).

Korpi-Hyövältin väitöstutkimuksessa (4) tutkittiin raskaudenaikaisen elämäntapa-ohjauksen merkitystä raskausdiabeteksen puhkeamiseen: interventoryhmässä raskaudenaikainen painonnousu oli maltillisempaa, mutta raskausdiabeteksen ilmaantuvuus ei laskenut. Edellisistä poiketen Mustilan vetämässä VACOPP-tutkimuksessa (105) ruokavalio- ja liikuntaneuvontaa (2 x 1,5 h) saaneilla äideillä todettiin vähemmän epänormaaleja sokerirasituskoetuloksia verrattuna kontrolliryhmän äiteihin (esiintyvyys 14,6 % vs. 29,2 %, $p = 0,016$). Merkitsevää eroa ei sen sijaan ollut äitien raskaudenaikaisessa painonnousussa, eikä lasten syntymäpainoissa.

3 TUTKIMUS

3.1 Aineisto ja menetelmät

Tutkimuksessa käytetään NELLI (Neuvonta, elintavat ja liikunta neuvolassa) –aineistoa, joka on kerätty vuosina 2007–09. UKK-instituutin vetämän NELLI-hankkeen tarkoituksena oli tutkia, voidaanko riskiryhmään kuuluvien äitien tehostetulla ravitsemus- ja liikuntaneuvonnalla ja painonkehitystä kirjaamalla ehkäistä raskausdiabeteksen puhkeamista ja lapsen suurikokoisuutta. Riskiryhmään kuuluviksi luettiin äidit, joilla oli vähintään yksi seuraavista kriteereistä: painoindeksi $\geq 25 \text{ kg/m}^2$, ikä ≥ 40 vuotta, aiemmin todettu raskausdiabetes tai makrosominen lapsi ($> 4500 \text{ g}$) ja lähisuvussa ilmenenevä diabetes. Hankkeen tutkimus toteutettiin satunnaistetulla koe-kontrolli -asetelmalla ja mukana oli 14 neuvolaa Pirkanmaan alueelta. Aineisto käsittää kyselyin kerättyjä tietoja pirkanmaalaisten äitien elintavoista, elämänlaadusta (15D-mittari) ja raskauden kulusta. Kyselyt suoritettiin joka raskauskolmanneksella. Sokerirasituskokeita tehtiin kahteen otteeseen: ensimmäinen raskausviikoilla 12–13 ja toinen raskausviikoilla 25–27. Koe-kontrolli-asetelman mukaan äidit jakaantuivat neuvoloittain kahteen ryhmään. Interventioryhmän äidit saivat viisi kertaa tehostettua neuvontaa liikunnasta, ravitsemuksesta ja painonnoususta. Fysioterapeutin ohjaamaa ryhmämuotoista liikuntaharjoittelua tarjottiin kerran kuukaudessa interventio-ryhmäläisille. Kontrolliryhmän äidit saivat tavanomaista neuvontaa.

Tässä tutkimuksessa äidit ($n=864$) jaettiin kolmeen ryhmään perinnöllisen riskin mukaan: ei perinnöllistä riskiä ($n=511$, 59,1 %), vain perinnöllinen riski ($n=176$, 20,4 %), perinnöllisen riskin lisäksi myös muita riskejä ($n=177$, 20,5 %). Perinnöllinen riski tarkoittaa diabeteksen (1 tai 2. tyyppi tai raskausdiabetes) esiintymistä lähisukulaisella tarkoittaen vanhempia, isovanhempia tai sisarusia. Muut riskit ovat: painoindeksi $\geq 25 \text{ kg/m}^2$, ikä ≥ 40 vuotta, aiemmin todettu raskausdiabetes tai makrosominen lapsi ($> 4500 \text{ g}$). Riskiyhdistelmistä perinnöllisen riskitekijän ja BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ –yhdistelmää esiintyi eniten (14,8 %). Muut yhdistelmät ja useamman kuin kahden riskitekijän yhdistelmät olivat harvinaisempia (0,1- 2,4 %).

Taulukossa 2 nähdään kolmen ryhmän vertailua taustamuuttujien suhteen. ”Perinnöllinen riski ja muita riskejä”-ryhmän äidit olivat ”ei perinnöllistä riskiä” -ryhmän äiteihin verrattuna keskimäärin vuoden vanhempia ja merkitsevästi lihavampia (vrt. BMI 29,3 kg/m^2 ja 26,3 kg/m^2). ”Vain perinnöllinen riski”-ryhmän äideillä oli BMI tavoitelukemissa. ”Perinnöllinen riski ja muita riskejä”-ryhmän äideillä oli keskimäärin eniten synnytyksiä, mutta erot ryhmien välillä eivät olleet merkitseviä. Samaisessa ryhmässä oli toisiin ryhmiin verrattuna eniten alimman koulutustason omaavia. Naisista kaiken kaikkiaan 24-29 % tupakoi raskautta edeltävän vuoden aikana. Päivittäistä tupakointia esiintyi ”vain perinnöllinen riski”-ryhmän äideillä vähiten (13,1 % vrt. 17,7-18,9 %). Moni kykeni lopettamaan tupakoinnin raskauden aikana ja 1. kolmanneksen jälkeen tupakoi enää 4,0-5,8 %.

Taulukko 2. Taustamuuttujat luokiteltuna perinnöllisen riskin mukaan (tunnuslukuina keskiarvo ja keskivirhe tai frekvenssi ja suhteellinen osuus).

	Ei perinnöllistä riskiä	Vain perinnöllinen riski	Perinnöllinen riski ja muita riskejä ¹	p-arvo
N	511	176	177	
Ikä (vuotta)	29.5 (0.22)	29.3 (0.36)	30.5 (0.38)	0.035 ²
BMI (kg/m ²)	26.3 (0.23)	22.1 (0.15)	29.3 (0.36)	< 0.001 ²
Synnytysten lukumäärä (keskiarvo)	0.97 (0.045)	0.83 (0.080)	1.04 (0.092)	0.083 ²
Koulutus				0.66 ³
Korkeintaan ammatillinen koulu	173 (35.2)	59 (34.1)	72 (41.1)	
Korkeintaan alempi korkeakoulututkinto	213 (43.3)	76 (43.9)	68 (38.9)	
Vähintään ylempi korkeakoulututkinto	106 (21.5)	38 (22.0)	35 (20.0)	
Tupakointi raskautta edeltävän 1 vuoden aikana				0.31 ³
Tupakoi päivittäin	89 (17.7)	23 (13.1)	33 (18.9)	
Tupakoi satunnaisesti	55 (10.9)	19 (10.8)	12 (6.9)	
Ei tupakoinut	359 (71.4)	134 (76.1)	130 (74.3)	
Tupakointi raskauden aikana				0.44 ³
Tupakoi 1. kolmanneksen jälkeen	20 (4.0)	8 (4.6)	10 (5.8)	
Lopetti tupakoinnin 1. kolmanneksen aikana	9 (1.8)	1 (0.6)	5 (2.9)	
Ei tupakoinut	465 (94.1)	165 (94.8)	156 (91.2)	

¹ BMI \geq 25 kg/m², aiemmin makrosominen lapsi (painoa \geq 4500g), aiemmin todettu raskausdiabetes tai sen epäily, ikä \geq 40 vuotta.

² Kruskal-Wallis testi

³ Pearson Chi-Square -testi

Koska aineistoa kerättiin raskauden aikana useaan otteeseen ja osallistuminen oli vapaaehtoista, äidit pysyivät tutkimuksessa mukana vaihdellen. Taulukosta 3 on nähtävissä, miten ryhmät elivät aineistonkeruun ajan.

Taulukko 3. Ryhmien pysyminen mukana tutkimuksessa (tunnuslukuina frekvenssi ja suhteellinen osuus).

	Ei perinnöllistä riskiä	Vain perinnöllinen riski	Perinnöllinen riski ja lisäksi muita ¹ riskejä	Yhteensä
N	511	176	177	864
Mukana intervention loppuun saakka	174 (34.1)	125 (71.0)	99 (55.9)	398
Vastannut vain alkukyselyyn	224 (43.8)	25 (14.2)	13 (7.3)	262
1. sokerimittaus patologinen	95 (18.6)	17 (9.7)	54 (30.5)	166
Keskenmeno	7 (1.4)	4 (2.3)	4 (2.3)	15
Muusta syystä pudonnut	11 (2.2)	5 (2.8)	7 (4.0)	23

¹ BMI \geq 25 kg/m², aiemmin makrosominen lapsi (painoa \geq 4500g), aiemmin todettu raskausdiabetes tai sen epäily, ikä \geq 40 vuotta.

Aineistoa tutkittiin IBM SPSS Statistics 21-ohjelmiston avulla. Tulosten merkitsevyyksiä on tarkasteltu käyttämällä Pearsonin Chi-Square, Kruskal-Wallis ja Mann-Whitneyn testejä.

3.2 Tulokset

Sokerirasituskokeiden tuloksissa ja todettujen raskausdiabetestapausten määrissä on eroja ryhmien välillä (ks. taulukko 4, s. 23). ”Vain perinnöllinen riski”-ryhmällä sokerirasituskokeen (OGTT1 ja OGTT2) tulokset olivat muita ryhmiä useammin normaalit (89,2 % vrt. 68,5-69,3 % ja 91,9 % vrt. 81,6-84,0 %). ”Ei perinnöllistä riskiä” ja ”perinnöllinen riski ja muita riskejä” -ryhmien sokerirasituskokeiden tulokset eivät eronneet merkitsevästi toisistaan ($p=0,87-0,88$, Pearson Chi-Square -testi). Sokerirasituskokeiden (OGTT1 ja OGTT2) osallistumisprosentit vaihtelivat reilusti 34-84 %. Syntymärekiä tarkastelemalla saatiin kustakin ryhmästä kuitenkin varsin kattavat tiedot raskaudenaikaisista sokeriaineenvaihdunnahäiriöistä (puuttuvia alle 1 %). Kun verrataan ryhmien raskaudenaikaisten sokeriaineenvaihdunnahäiriöiden ilmaantuvuutta syntymärekiä saattujen tietojen mukaan huomataan tilastollisesti merkitsevä vaihtelu ($p < 0,001$). Häiriöitä ilmeni ”perinnöllinen riski ja muita riskejä”-ryhmän äideistä peräti 45,2 %:lla, kun sama osuus ”ei perinnöllistä riskiä” -ryhmässä oli 28,7 % ja ”vain perinnöllinen riski”-ryhmässä 17,1 %.

Taulukko 4. OGTT1 ja 2 -tulokset, sekä todettu GDM luokiteltuna perinnöllisen riskin mukaan (tunnuslukuina frekvenssi ja suhteellinen osuus).

	Ei perinnöllistä riskiä	Vain perinnöllinen riski	Perinnöllinen riski ja muita riskejä ¹	p-arvo
OGTT1				<0.001 ³
Normaali	196 (68.5)	132 (89.2)	113 (69.3)	
Harmaa alue ²	25 (8.7)	2 (1.4)	12 (7.4)	
Patologinen	65 (22.7)	14 (9.5)	38 (23.3)	
OGTT2				0.22 ³
Normaali	147 (84.0)	113 (91.9)	80 (81.6)	
Harmaa alue ²	15 (8.6)	6 (4.9)	10 (10.2)	
Patologinen	13 (7.4)	4 (3.3)	8 (8.2)	
OGTT patologinen ⁴ tai todettu GDM				<0.001 ³
Ei	361 (71.3)	145 (82.9)	97 (54.8)	
Kyllä	145 (28.7)	30 (17.1)	80 (45.2)	

¹ BMI \geq 25 kg/m², aiemmin makrosominen lapsi (painoa \geq 4500g), aiemmin todettu raskausdiabetes tai sen epäily, ikä \geq 40 vuotta.

² 0 h < 5,5 JA 1 h \geq 7,8 JA 2 h < 7,8 mmol/l

³ Pearson Chi-Square -testi

⁴ Sokerirasituskokeen 0h, 1h tai 2h -arvot ovat vähintään 5.3, 10 tai 8.6 mmol/l tai syntymärekisterin tietojen mukaan tulos on patologinen

Kun vertaillaan koe- ja kontrolliryhmiä perinnöllisen riskin mukaan huomataan kiinnostava tulos. Interventioon osallistuminen näytti vähentävän sokeriaineenvaihduntahäiriöiden ilmaantuvuutta 22,7 % ”perinnöllinen riski ja muita riskejä”-ryhmässä ja 26,5 % ”vain perinnöllinen riski”-ryhmässä. Vähiten eroa häiriön ilmaantuvuudessa oli ”ei perinnöllistä riskiä”-ryhmän naisilla.

Taulukko 5. Raskaudenaikaisen sokeriaineenvaihduntahäiriön ilmaantuvuus vertailussa koe- ja kontrolliryhmä perinnöllisen riskin mukaan.

OGTT patologinen ¹ tai todettu GDM	Ei perinnöllistä riskiä	Vain perinnöllinen riski	Perinnöllinen riski ja muita ² riskejä	Yhteensä	p-arvo
Kontrolliryhmä					<0.001 ³
Ei	173 (73.0)	64 (80.0)	42 (48.8)	279 (69.2)	
Kyllä	64 (27.0)	16 (20.0)	44 (51.2)	124 (30.8)	
Koeryhmä					0.001 ³
Ei	188 (69.9)	81 (85.3)	55 (60.4)	324 (71.2)	
Kyllä	81 (30.1)	14 (14.7)	36 (39.6)	131 (28.8)	

4 POHDINTA

Ehkäisemällä raskausdiabetes saavutettaisiin riskittömämpi raskaus ja synnytys, sekä terveempi tulevaisuus sekä äidille että lapselle sokeriaineenvaihdunnan osalta. Mutta millaisella preventiivisellä interventiolla saavutettaisiin nämä tavoitteet?

Tässä tutkimuksessa sokeriaineenvaihduntahäiriöiden ilmaantumisessa oli tilastollisesti merkitsevä ero ($p < 0,001$) perinnöllisen riskitekijän mukaan jaettujen ryhmien välillä. Suurin häiriöiden ilmaantuvuus oli ”perinnöllinen riski ja muita riskejä”-ryhmässä, jonka äideistä 45,2 %:lla sokerirasituskoe oli patologinen tai diagnosoitiin raskausdiabetes. Vastaava osuus oli 17,1 % ”vain perinnöllinen riski”-ryhmässä ja 28,7 % ”ei perinnöllistä riskiä”-ryhmässä. Koska ”vain perinnöllinen riski”-ryhmän äidit olivat sokeriaineenvaihdunnaltaan terveimpiä, kääntyy ajatus muiden riskitekijöiden suuntaan. Toisaalta koska ”perinnöllinen riski ja muita riskejä”-ryhmässä sokeriaineenvaihduntahäiriöiden ilmaantuminen oli merkittävästi ”ei perinnöllistä riskiä”-ryhmää suurempaa, herää ajatus myös perinnöllisen riskitekijän mahdollisesta herkistävästä vaikutuksesta muita riskitekijöitä kohtaan. Samaa pohtivat Retnakaran ym. tutkimuksessaan (7), jossa äideillä, joiden suvussa esiintyi tyyppin 2 diabetesta, raskausdiabeteksen tunnetut riskitekijät näyttivät ennustavan paremmin raskausdiabetesta, verrattuna äiteihin, joilla sukurasitetta ei ollut.

Perinnöllisen riskin omaaviin kuuluivat luonnollisesti ne äidit, jotka tiesivät suvussaan esiintyvistä diabeteksestä. Pois jäivät ne äidit, joiden suvussa on diagnosoimatonta diabetesta. Saariston väitöstutkimuksessa (106) ilmeni, että diagnosoimaton diabetes löytyi keski-ikäisistä (45–64 – vuotiaat) miehistä 9 %:lla ja naisista 7 %:lla. Poikkeavaa sokeriaineenvaihduntaa esiintyi miehistä 42 %:lla ja naisista 33 %:lla ja suuressa sairastumisriskissä diabetekseen oli neljäsosa keski-ikäisistä. Tyyppin 2 diabeetikoista yli puolet on iältään yli 65-vuotiaita (39). Näin ollen raskautta suunnittelevan vanhemmat – sisaruksista puhumattakaan – eivät ole välttämättä vielä sairastuneet edessä siintävään diabetekseen, tai sairastavat sitä tietämättään. Tämä seikka on mahdollisesti tuonut harhaa familiaalisen diabeteshistorian vaikutusta selvittäviin tutkimuksiin. Suomessa muun muassa Dehko-hanke (2000-2010) on johtanut parempaan diabetestietoisuuteen ja diagnosoinnin varhaistumiseen mm. seulontojen avulla. Nämä tekijät auttavat ja tuovat luotettavuutta suvun diabeteshistorian selvittelyyn.

Osa tutkimukseen osallistuneista äideistä jätti käymättä sokerirasituskokeissa. Näihin kokeisiin osallistuneet äidit voivat erota muusta tutkimusjoukosta: he saattavat olla terveyden suhteen valveutuneempia, heidän elämäntilanteensa on saattanut olla erilainen ja raskaus helpompi tai suhtautuminen siihen myönteisempi. Tämä seikka voi vääristää sokerirasituskokeen tuloksia. Painoindeksissä ryhmien välillä oli merkitsevä ero ($p < 0,001$). Tämä saattaa vaikuttaa tulokseen, joten jatkossa tarvitaan monimuuttuja-analyysyjä.

Tehdyissä interventiotutkimuksissa aineistot ovat olleet pieniä. Korpi-Hyövältin väitöstutkimuksessa interventio- ja kontrolliryhmien koko oli 27 henkeä kumpaisessakin, vaikka tutkimuksen perusteella Korpi-Hyövälti toteaaakin, että ”otoskoko raskausdiabeteksen ehkäisy tutkimusta varten pitäisi olla noin 550 raskausdiabeteksen riskiryhmään kuuluvaa naista ryhmää kohti” (4). NELLI-hankkeessa ryhmäkoot olivat vajaan puolet tästä.

Raskausdiabeteksen riskiryhmään kuuluville kohdistettujen ravitsemus- ja liikuntainterventioiden tulokset ovat olleet vaihtelevia. Meta-analyysin (5), sekä kahden suomalaisaineiston (3,4) mukaan

interventioiden ehkäisevä vaikutus raskausdiabeteksen puhkeamiseen on ollut vähäinen, tai erittäin vähäinen. Vaatimattomia tuloksia selittävät ainakin interventioiden lyhytaikaisuus ja myöhäinen aloitus. Toisaalta uusimmassa suomalaisessa tutkimuksessa yksilöidyllä elintapaneuvonnalla saatiin vähennettyä raskausdiabeteksen ilmaantuvuutta jopa 39 % (6). Preventiivisen intervention räätälöiminen yksilölliseksi voisi siis parantaa mahdollisuuksia tavoitteiden saavuttamiseen. Mielellään pysyväksi elämäntapamuutokseksi tähtäävä interventio tulisi ajoittaa jo raskautta edeltävään aikaan, jotta raskausdiabeteksen ennaltaehkäisystä saataisiin parhaat tulokset (59).

Tässä tutkimuksessa mielenkiintoinen tulos saatiin vertailemalla koe- ja kontrolliryhmiä perintötekijän suhteen. Interventioon osallistuminen näytti vähentävän sokeriaineenvaihduntahäiriöiden ilmaantuvuutta lähes 23 % ”perinnöllinen riski ja muita riskejä”-ryhmässä ja reilu 26 % ”vain perinnöllinen riski”-ryhmässä. Vähiten eroa häiriön ilmaantuvuudessa oli ”ei perinnöllistä riskiä”-ryhmän naisilla. Näin ollen interventio voi olla hyödyttävä etenkin perinnöllisen riskin omaaville äideille. Tekeekö perinnöllisyyden tiedostaminen äideistä erityisen otollisia elämäntapamuutoksille? Niin tai näin, tämän mahdollisuuden hyödyntäminen on kannattavaa.

Kiinnostavaksi kysymykseksi nousee perintötekijöiden rooli suhteessa elämäntapoihin: Kuinka paljon elintavoilla voidaan vaikuttaa perittyjen riskigeenivarianttien ilmentymiseen? Tiedetään, että ylipainosta ja etenkin viskeraalisesta rasvasta eroon pääseminen parantaa insuliiniherkkyttä. Insuliinin eritykseen voimme vaikuttaa Laakson (80) mielenkiintoisen huomion mukaan terveellisillä elämäntapamuutoksilla, joilla voidaan jopa neutraloida TCF7L2-geenin sairastumisriskiä lisäävä vaikutus. Tämä rohkaisee ajattelemaan, että pitkäkestoisilla terveellisillä valinnoilla voisi ottaa osavoittoja useammassakin taistelussa altistavaa perimää vastaan. Lisää tutkimusta vielä tarvitaan. Geenit eivät koodaa kohtaloamme itsenäisesti – ihmisellä on valtaa vaikuttaa, ainakin jossain määrin, geenien ilmentymiseen. Ympäristö keskustelelee geeniperimän kanssa epigeneettisin mekanismein (2). Tämän tiedon sisäistäminen ja jakaminen voisi olla avain prevention onnistuneeseen toteutumiseen.

VIITTEET

- 1 Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Diabetesliiton lääkarineuvoston ja Suomen Gynekologiyhdistys ry:n asettama työryhmä. Raskausdiabetes. Käypä hoito 26.6.2013.
- 2 Paunio T. Perimä, ympäristö ja aivojen muovautuvuus yksilöllisen sopeutumisen taustalla. *Duodecim* 2011;127:2608–13.
- 3 Luoto R, Kinnunen TI, Aittasalo M, Kolu P, Raitanen J, Ojala K, Mansikkamäki K, Lamberg S, Vasankari T, Komulainen T, Tulokas S. Primary prevention of gestational diabetes mellitus and large-for-gestational-age newborns by lifestyle counseling: a cluster-randomized controlled trial. *PLoS Med.* 2011 May;8(5):e1001036. doi: 10.1371/journal.pmed.1001036. Epub 2011 May 17.
- 4 Korpi-Hyövälti E. 2012. Elämäntapaohjauksen merkitys raskausdiabeteksen riskiryhmään kuuluvilla naisilla – Syö yhden, liiku kahden puolesta. Itä-Suomen yliopiston julkaisuja. [PDF-dokumentti] http://epublications.uef.fi/pub/urn_isbn_978-952-61-0978-7/urn_isbn_978-952-61-0978-7.pdf
- 5 Thangaratinam S., Rogozinska E., Jolly K., Glinkowski S., Roseboom T., Tomlinson JW, Kunz R., Mol BW, Coomarasamy A., Khan KS. Effects of interventions in pregnancy on maternal weight and obstetric outcomes. meta-analysis of randomised evidence. *BMJ* 2012;344:e2088.
- 6 Koivusalo SB, Rönö K, Klemetti MM, Roine RP, Lindström J, Erkkola M, Kaaja RJ, Pöyhönen-Alho M, Tiitinen A, Huvinen E, Andersson S, Laivuori H, Valkama A, Meinilä J, Kautiainen H, Eriksson JG, Stach-Lempinen B. Gestational Diabetes Mellitus Can Be Prevented by Lifestyle Intervention: The Finnish Gestational Diabetes Prevention Study (RADIEL): A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care.* 2015 Jul 29. pii: dc150511.
- 7 Retnakaran R., Connelly P., Sermer M., Zinman B., Hanley A. The impact of family history of diabetes on risk factors for gestational diabetes. *Clinical Endocrinology* 2007;67:754–760.
- 8 Kim C., Liu T., Valdez R., Beckles G. Does frank diabetes in first-degree relatives of a pregnant woman affect the likelihood of her developing gestational diabetes mellitus or nongestational diabetes? *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:576.e1–6.
- 9 Tabák Á., Tamás G., Péterfalvi A., Bosnyák Z., Madarász E., Rákóczi I., Kerényi Z. The effect of paternal and maternal history of diabetes mellitus on the development of gestational diabetes mellitus. *J. Endocrinol. Invest.* 2009;32:606–610.

- 10 Ouyang F., Shen F., Jiang F., Hu H., Pan M. Risk factors in women with gestational diabetes mellitus. *Chinese J. Preventive Med.* 2002;36(6):378–381
- 11 Williams M., Qiu C., Dempsey J., Luthy D. Familial aggregation of type 2 diabetes and chronic hypertension in women with gestational diabetes mellitus. *J Reproductive Med* 2003;48(12):955–962.
- 12 Harder T., Franke K., Kohlhoff R., Plagemann A. Maternal and paternal family history of diabetes in women with gestational diabetes or insulin-dependent diabetes mellitus type I. *Gynecol Obstet Invest* 2001;51:160–164.
- 13 Martin AO, Simpson JL, Ober C, Freinkel N. Frequency of diabetes mellitus in mothers of probands with gestational diabetes: possible maternal influence on the predisposition to gestational diabetes. *Am J Obst & Gyn* 1985;151(4):471–475.
- 14 Kaaja RJ, Greer IA. Manifestations of chronic disease during pregnancy. *JAMA* 2005;294:2751–2757.
- 15 Shaat N., Groop L. Genetics of gestational diabetes mellitus. *Current Medicinal Chemistry* 2007;14:569–583
- 16 Robitaille J., Grant A. The genetics of gestational diabetes mellitus: evidence for relationship with type 2 diabetes mellitus. *Genet Med* 2008;10(4):240–250.
- 17 Shaat N., Lernmark Å., Karlsson E., Ivarsson S., Parikh H., Berntorp K., Groop L. A variant in the transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene is associated with an increased risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetologia* 2007;50:972–979.
- 18 Buchanan TA, Xiang AH. Gestational diabetes mellitus. *J Clin Invest* 2005;115:485–491.
- 19 Pappa K., Gazouli M., Economou K., Daskalakis G., Anastasiou E., Anagnostou N., Antsaklis A. Gestational diabetes mellitus shares polymorphisms of genes associated with insulin resistance and type 2 diabetes in the Greek population. *Gyn Endocrinology* 2011;27(4):267–272.
- 20 Mao H., Li Q., Gao S. Meta-analysis of the relationship between common type 2 diabetes risk gene variants with gestational diabetes mellitus. *PLoS ONE* 2012;7(9):e45882. doi:10.1371/journal.pone.0045882
- 21 Kwak S., Kim S., Cho Y., Go M., Cho Y., Choi S., Moon M., Jung H., Shin H., Kang H., Cho N., Lee I., Kim S., Han B., Jang H., Park K. A genome-wide association study of gestational diabetes mellitus in Korean women. *Diabetes* 2012;61(2):531–541.
- 22 Chon S., Kim S., Cho N., Min D., Hwang Y., Mamura M. Association of Variants in PPARG, IGF2BP2, and KCNQ1 with a Susceptibility to Gestational Diabetes Mellitus in a Korean Population. *Yonsei Med J* 2013;54(2):352–357.

- 23 Ekelund M., Shaat N., Almgren P., Anderberg E., Landin-Olsson M., Lyssenko V., Groop L., Berntorp K. Genetic prediction of postpartum diabetes in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes research and clinical practice* 2012;97:394–398.
- 24 Papadopoulou A., Lynch K., Shaat N., Håkansson R., Ivarsson S., Berntorp K., Agardh C., Lernmark Å. Gestational diabetes mellitus is associated with TCF7L2 gene polymorphisms independent of HLA-DGB1*0602 genotypes and islet cell autoantibodies. *Diabetic Medicine* 2011. DOI:10.1111/j.1464-5491.2011.03359.x.
- 25 Vuori E., Gissler M. Synnyttäjät ja synnytystoimenpiteet sairaaloittain 2010–2011. *Terveysten ja hyvinvoinninlaitoksen julkaisuja* 2012. http://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/103098/Tr27_12.pdf?sequence=1
- 26 Moleda P., Binczak-Kuleta A., Homa K., Safranow K., Celewicz Z., Syrenicz A., Stefanski A., Fronczyk A., Majkowska L. The common C49620T polymorphism in the sulfonylurea receptor gene SUR1 (ABCC8) in patients with gestational diabetes and subsequent glucose metabolism abnormalities. *Experimental Diabetes Research* 2012, article ID 712617.
- 27 Wang C., Xiaotian L., Huang Z., Qian J. Quantitative assessment of the influence of PPAR γ P12A polymorphism on gestational diabetes mellitus risk. *Mol Biol Rep* 2013;40:811–817.
- 28 Ping F., Xiang H., Li M., Li W., Liu J., Nie M., Hui Y. Effects of variation in retinol binding protein 4 gene and adipose specific expression of gestational diabetes in Beijing, China. *Diabetic Research and Clinical Practice* 2012;97:283–289.
- 29 Nguyen B., Cheng Y., Snowden J., Esakoff T., Frias A., Caughey A. The effect of race/ethnicity on adverse perinatal outcomes among patients with gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:322.e1–6.
- 30 World Health Organization. Gestational diabetes, diagnostic criteria. 2013. [WWW-dokumentti]. http://www.who.int/diabetes/action_online/basics/en/index1.html
- 31 Luoto R. Liikunta raskauden aikana ja sen jälkeen. *Suomen Lääkäril* 2013;68:747–751.
- 32 Tulokas S., Luukkaala T., Uotila J. Verensokerin omaseuranta raskausdiabeteksessa vähentää sikiön makrosomian riskiä. *Suomen Lääkärilehti* 2011;66:995–1000.
- 33 Ylikorkala O., Tapanainen J. (toim.) (2011). *Naistentaudit ja synnytykset*. Kustannus Oy Duodecim.
- 34 Suhonen L., Hiilesmaa V., Kaaja R., Teramo K. Detection of pregnancies with high risk of fetal macrosomia among women with gestational diabetes mellitus. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87:940–945.

- 35 Varakas L. 2006 marraskuu (julkaistu). XXXL-nainen odottajana, synnyttäjänä ja synnyttäneenä. [PDF-dokumentti].
http://members.suomenkatiloliitto.fi/xxxl_nainen.pdf
- 36 Ornoy A. Prenatal origin of obesity and their complications: Gestational diabetes, maternal overweight and the paradoxical effects of fetal growth restriction and macrosomia. *Reprod Toxicol* 2011;32:205–212.
- 37 Teramo K., Klemetti M., Tikkanen M., Nuutila M. Äidin diabetes ja sikiötä uhkaava hapenpuute. *Duodecim* 2013;129:228–234.
- 38 Ilanne-Parikka P., Rönnemaa T., Saha M., Sane T. (toim.) (2009). *Diabetes*. Kustannus Oy Duodecim.
- 39 Parantainen J. Hartiadystokia Tampereen Yliopistollisessa sairaalassa. Tampereen yliopiston julkaisuja 2013. <http://tutkielmat.uta.fi/pdf/gradu06460.pdf>
- 40 Nietosvaara Y., Sommarhem A., Pöyhiä T., Lauronen L., Rautakorpi S., Willamo P. Olkahermopunoksen syntymävaurio. HYKS:n julkaisuja 2011. [PDF-dokumentti]
<http://www.hus.fi/sairaanhoito/lasten-sairaanhoito/lastenkirurgia/ortopedia-ja-traumatologia/Documents/Olkahermopunoksen%20syntym%C3%A4vaurio.pdf>
- 41 Dörner G., Plagemann A. Perinatal hyperinsulinism as possible predisposing factor for diabetes mellitus, obesity and enhanced cardiovascular risk in later life. *Horm Metab Res*. 1994;26(5):213–21.
- 42 Pirkola J., Pouta A., Bloigu A., Hartikainen A., Laitinen J., Järvelin M., Vääräsmäki M. Risks of overweight and abdominal obesity at age 16 years associated with prenatal exposures to maternal prepregnancy overweight and gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010;33:1115–1121.
- 43 Lauenborg J., Grarup N., Damm P., Borch-Johnsen K., Jørgensen T., Pedersen O., Hansen T. Common type 2 diabetes risk gene variants associate with gestational diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:145–150.
- 44 McLellan JAS, Barrow BA, Levy JC, Hammersley MS, Hattersley AT, Gillmer MDG, Turner RC. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in parents of woman with gestational diabetes. *Diabetologia* 1995;38:693–698.
- 45 Lauenborg J., Hansen T., Jensen DM, Vestergaard H., Molsted-Pedersen L., Hornnes P., Henning L., Pedersen O., Damm P. Increasing incidence of diabetes after gestational diabetes: a long-term follow-up in a Danish population. *Diabetes Care* 2004;27: 1194–1199.
- 46 Kim C., Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2002;25:1862–1868.

- 47 Zhang C., Bao W., Rong Y., Yang H., Bowers K., Yeung E., Kiely M. Genetic variants and the risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review. *Human Reproduction Update* 2013;19(4):376–390.
- 48 Heikkilä J., Kupari M., Airaksinen J., Huikuri H., Nieminen M., Peuhkurinen K. (toim.) (2008). *Kardiologia*. Kustannus Oy Duodecim.
- 49 Saramies J. 2008 huhtikuu (julkaistu). Raskausdiabeteksen vaaratekijät. [WWW-dokumentti]. <http://www.kaypahoito.fi/web/kh/suosituksset/naytaartikkeli/.../nix01039>
- 50 Pöyhönen-Alho MK, Teramo KA, Kaaja RJ ym. 50gram oral glucose challenge test combined with risk factor-based screening for gestational diabetes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;121:34–37.
- 51 Goldfine I., Maddux B., Youngren J., Reaven G., Accili D., Trischitta V., Vigneri R., Frittitta L. The Role of Membrane Glycoprotein Plasma Cell Antigen 1/Ectonucleotide Pyrophosphatase Phosphodiesterase 1 in the Pathogenesis of Insulin Resistance and Related Abnormalities. *Endocrine Reviews* 2008;29(1):62–75.
- 52 Mustajoki P., Fogelholm M., Rissanen A, Uusitupa M. (toim) (2006). *Lihavuus, ongelma ja hoito*. Kustannus Oy Duodecim.
- 53 Välimäki M., Sane T., Dunkel L. (toim.) (2009). *Endokrinologia*. Kustannus Oy Duodecim.
- 54 Ukkola O. Rasvakudoksen peptidihormonit: MBO:n syy vai seuraus? *Diabetes ja Lääkäri* 2006;35:16–19.
- 55 Hilakivi-Clarke L., Assis S., Raitanen J., Luoto R. Effects of dietary and physical activity intervention during pregnancy on circulating leptin and adiponectin levels. *Food and Nutrition Sciences* 2012;3:556–567.
- 56 Visser M., Bouter L., McQuillan G., Wener M., Harris T. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999;282(22):2131–2135.
- 57 Kinnunen T., Puhkala J., Raitanen J., Ahonen S., Aittasalo M., Virtanen S., Luoto R. Effects of dietary counselling on food habits and dietary intake of Finnish pregnant women at increased risk for gestational diabetes – a secondary analysis of a cluster-randomized controlled trial. *Maternal & Child Nutrition* DOI:10.1111/j.1740-8709.2012.00426.x.
- 58 Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Käypä hoito -johtoryhmän asettama työryhmä. *Liikunta. Käypä hoito* 27.6.2012.

- 59 Tobias DK, Zhang C, van Dam RM, Bowers K, Hu FB: Physical activity before and during pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2011;34:223–229.
- 60 Sainio S., Klemetti R., Hemminki E., Gissler M. Yli 40-vuotiaan raskaus. *Suomen lääkäri* 2010;65:3129–3134.
- 61 Caughey A., Cheng Y., Stotland N., Washington E., Escobar G. Maternal and paternal race/ethnicity are both associated with gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:616.e1–5.
- 62 Shaat N., Ekelund M., Lernmark A., Ivarsson S., Nilsson A., Perfekt R., Berntorp K., Groop L. Genotypic and phenotypic differences between Arabian and Scandinavian women with gestational diabetes mellitus. *Diabetologia* 2004;47(5):878–884.
- 63 Silva J., Kaholokula J., Ratner R., Mau M. Ethnic differences in perinatal outcome of gestational diabetes mellitus. *Diabetes care* 2006;29(9):2058–2063.
- 64 Hippeläinen M. Munasarjojen monirakkulaoireyhtymä on terveystriikki. *Duodecim* 2002;118:981–983.
- 65 Diamanti-Kandarakis E., Xyrafis X., Boutzious G., Christakou C. Pancreatic beta-cells dysfunction in polycystic ovary syndrome. *Panminerva Medica* 2008;50:315–325.
- 66 Watanabe R., Black M., Xiang A., Allayee H., Lawrence J., Buchanan T. Genetics of Gestational Diabetes Mellitus and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2007;30(2):134–140.
- 67 Shaat N., Lernmark Å., Karlsson E., Ivarsson S., Parikh H., Berntorp K., Groop L. A variant in the transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene is associated with an increased risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetologia* 2007;50:972–979.
- 68 Mołęda P., Bińczak-Kuleta A., Homa K., Safranow K., Celewicz Z., Syrenicz A., Stefański A., Fronczyk A., Majkowska L. The Common C49620T Polymorphism in the Sulfonylurea Receptor Gene SUR1 (ABCC8) in Patients with Gestational Diabetes and Subsequent Glucose Metabolism Abnormalities. *Exp Diabetes Res.* 2012;712617. Published online 2012 August 15. doi:10.1155/2012/712617 PMID: PMC3426201
- 69 Wang Y., Nie M., Li W., Ping F., Hu Y., Ma L., Gao J., Liu J. Association of Six Single Nucleotide Polymorphisms with Gestational Diabetes Mellitus in a Chinese Population. *PLoS ONE* 2011;6(11): e26953. doi:10.1371/journal.pone.0026953
- 70 Mustila T. 2013. Intervention study at the prevention of excess weight gain in childhood. Intensified dietary and physical activity counselling on mothers during pregnancy and child's first year at maternity or child health clinics. Suomen yliopistopaino Oy.

- 71 Huovinen P., Meri S., Peltola H., Vaara M., Vaheri A., Valtonen V. (toim.) 2005. Mikrobiologia ja infektiosairaudet. Kustannus Oy Duodecim.
- 72 Papadopoulou A., Lynch K.F., Shaat N., Nilsson A., Lernmark B., Berntorp K., Ivarson S.-A., Agardh C.-D., Lernmark Å. The type 1 diabetes protective HLA-DQB1*0602 allele is less frequent in gestational diabetes mellitus. *Diabetologia* 2009;52:1339–1342.
- 73 Shaat N., Karlsson E., Lernmark Å. Ivarsson S., Lynch K., Parikh H., Almgren P., Berntorp K., Groop L. Common variants in MODY genes increase the risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetologia* (2006) 49: 1545–1551
- 74 Allan C., Argyropoulos G., Bowker M., Zhu J., Lin P., Stiver K., Golichowski A., Garwey W. Gestational diabetes mellitus and gene mutations which affect insulin secretion. *Diabetes Res Clin Pract* 1997;36:135–141.
- 75 Shaat N. Karlsson E. Lernmark A. Ivarsson S. Lynch K. Parikh H. Almgren P. Berntorp K. Groop L. Common variants in MODY genes increase the risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetologia* 2006;49(7):1545–1551. Erratum appears in *Diabetologia* 2006;49(9):2226–7.
- 76 Balderas-Cornelio A., Martínez-Salas S., Campos-Peralta J., Lozano-Trenado L., González-Ruiz M., Lucio-Monter P., Sánchez-Monroy V. Search for the association of the polymorphism rs1884614 and rs2144908 gene HNF4- α with gestational diabetes. *Rev Sanid Milit Mex* 2012;66(3):115–121.
- 77 Gagnoli C., Stanojevic V., Gorini A., Menzinger Von Preussenthal G., Thomas M., Habener J. IPF-1/MODY4 gene missense mutation in an Italian family with type 2 and gestational diabetes. *Metabolism* 2005;54(8):983–988.
- 78 Niu X., Yang H., Zhang H., Li Q., Qi X., Chang Z., Zhang Y. Study on association between gestational diabetes mellitus and sulfonylurea receptor-1 gene polymorphism. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2005;40(3):159–163.
- 79 Rissanen J., Markkanen P., Kärkkäinen P., Pihlajamäki J., Kekäläinen P., Mykkänen L., Kuusisto J., Karhapää P., Niskanen L., Laakso M. Sulfonylurea receptor 1 gene variants are associated with gestational diabetes and type 2 diabetes but not with altered secretion of Insulin. *Diabetes Care* 2000;23:70–73.
- 80 Laakso M. Tyypin 2 diabetes ja geenitutkimuksen vallankumous. *Diabetes ja lääkäri* 2012;41:16–18.
- 81 Klein K., Haslinger P., Bancher-Todesca D., Leipold H., Knöfler M., Handisurya A., Kautzky-Willer A., Worda C. Transcription factor 7-like 2 gene polymorphisms and gestational diabetes mellitus. *J Maternal-Fetal and Neonatal Med* 2012;(9):1783–1786.

- 82 Ho M., Yoganathan P., Chu K., Karunakaran S., Johnson J., Cle S. Diabetes genes identified by genome-wide association studies are regulated in mice by nutritional factors in metabolically relevant tissues and by glucose concentrations in islets. *BMC Genetics* 2013, 14:10 doi:10.1186/1471-2156-14-10
- 83 Le H., Sorrell A., Siddle K. Two Isoforms of the mRNA Binding Protein IGF2BP2 Are Generated by Alternative Translational Initiation. *PLoS ONE* 2012;7(3): e33140. doi:10.1371/journal.pone.0033140
- 84 Vlassi M., Gazouli M., Paltoglou G., Christopoulos P., Florentin L., Kassi G., Mastorakos G. The rs10830963 variant of melatonin receptor MTNR1B is associated with increased risk for gestational diabetes mellitus in a Greek population. *Hormones* 2012;11(1):70–76.
- 85 Kim J., Cheong H., Park B., Baik S., Park S., Lee S., Kim M., Chung J., Choi J., Kim M., Yang J., Cho D., Shin H., Kim S. Melatonin receptor 1 B polymorphisms associated with the risk of gestational diabetes mellitus. *BMC Medical Genetics* 2011;12:82 doi:10.1186/1471-2350-12-82
- 86 Shaat N., Ekelund M., Lernmark A., Ivarsson S., Almgren P., Berntorp K., Groop L. Association of the E23K polymorphism in the KCNJ11 gene with gestational diabetes mellitus. *Diabetologia* 2005;48:2544–2551.
- 87 Leipold H., Knofler M., Gruber C., Haslinger P, Bancher-Todesca D., Worda C. Calpain-10 haplotype combination and association with gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2004;103:1235–1240.
- 88 Wu H., Yang H. Association of the calpain-10 gene polymorphism with glucose metabolism disorder in pregnant women. *Chung-Hua Fu Chan Ko Tsa Chih [Chinese Journal of Obstetrics & Gynecology]*. 2009;44(3):183–187.
- 89 Fallucca F., Grazia Dalfra M., Sciuillo E., Masin M., Buongiorno A., Napoli A., Fedele D., Lapolla A. Polymorphisms of insulin receptor substrate 1 and β_3 -adrenergic receptor genes in gestational diabetes and normal pregnancy. *Metabolism* 2006;55(11):1451–1456.
- 90 Barros R., Morani A., Moriscot A., Machado U. Insulin resistance of pregnancy involves estrogen-induced repression of muscle GLUT4. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2008;295(1-2):24–31.
- 91 Retnakaran R., Qi Y., Connelly P., Sermer M., Hanley A., Zinman B. Low adiponectin concentration during pregnancy predicts postpartum insulin resistance, beta cell dysfunction and fasting glycaemia. *Diabetologia*. 2010 Feb;53(2):268-76. doi: 10.1007/s00125-009-1600-8. Epub 2009 Nov 24.

- 92 Abetew D., Qiu C., Fida N., Dishi M., Hevner K., Williams M., Enquobahrie D. Association of retinol binding protein 4 with risk of gestational diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2013;99(1):48–53.
- 93 Su Y., Hong J., Yan Q., Xu C., Gu W., Zhang Y., Shen C., Chi Z., Dai M., Xua M., Zhang Y., Liu Q., Li X., Ning G., Wang W. Increased serum retinol-binding protein-4 levels in pregnant women with and without gestational diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolism* 2010;36:470–475.
- 94 Hiraoka M., Urschitz J., Sultan O., Ward K. A polymorphism in the retinol binding protein 4 gene is not associated with gestational diabetes mellitus in several different ethnic groups. *Hawaii Medical Journal*. 2011;70(8):164–167.
- 95 Bienertová Vaskù J., Vaskù A., Dostálová Z., Bienert P. Association of leptin genetic polymorphism -2548 G/A with gestational diabetes mellitus. *Genes & Nutrition* 2006;1(2):117–124.
- 96 Skvarca A., Tomazic M., Krhin B., Blagus R., Janez A. Adipocytokines and insulin resistance across various degrees of glucose tolerance in pregnancy. *The Journal of International Medical Research* 2012;40:583–589. [first published online as 40(2) 1]
- 97 Maple-Brown L., Ye C., Hanley A., Connelly P., Sermer M., Zinman B., Retnakaran R. Maternal pregravid weight is the primary determinant of serum leptin and its metabolic associations in pregnancy, irrespective of gestational glucose tolerance status. *J of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97(11):4148–4155.
- 98 Chang H., Yang S., Tsai J., Hsieh M., Wu S., Tsai H., Hung T., Huang J., Lian J. Plasminogen activator inhibitor-1 5G/5G genotype is a protecting factor preventing posttransplant diabetes mellitus. *Clinica Chimica Acta*. 2011;412(3-4):322–326.
- 99 Leipold H., Knoefler M., Gruber C., Klein K., Haslinger P., Worda C. Plasminogen activator inhibitor 1 gene polymorphism and gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2006;107:651–656.
- 100 Akturk M., Altinova A., Mert I., Buyukkagnici U., Sargin A., Arslan M., Danisman N. Visfatin concentration is decreased in women with gestational diabetes mellitus in the third trimester. *J Endocrinol Invest*. 2008;31(7):610–613.
- 101 Chan T., Chen Y., Lee C., Chou F., Wu L., Jong S., Tsai E. Decreased plasma visfatin concentrations in women with gestational diabetes mellitus. *J Soc Gynecol Investig*. 2006 Jul;13(5):364-7.
- 102 Shivakumar G., Brandon A., Snell P., Santiago-Muños P., Johnson N., Trivedi M., Freeman M. Antenatal depression: a rationale for studying exercise. *Depress Anxiety* 2011;28:234–242.

- 103 Ceysens G., Rouiller D., Boulvain M. Exercise for diabetic pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD004225
- 104 Streuling I, Beyerlein A, von Kries R: Can gestational weight gain be modified by increasing physical activity and diet counseling? A meta-analysis of interventional trials. *Am J Clin Nutr* 2010;92:678–687.
- 105 Mustila T., Raitanen J., Keskinen P., Saari A., Luoto R. Pragmatic controlled trial to prevent childhood obesity in maternity and child health care clinics: pregnancy and infant weight outcomes (The VACOPP Study). Artikkelin käsikirjoitus kirjassa Mustila T. 2013. Intervention study at the prevention of excess weight gain in childhood. Intensified dietary and physical activity counselling on mothers during pregnancy and child's first year at maternity or child health clinics. Suomen yliopistopaino Oy.
- 106 Saaristo T. 2011. Assessment of risk and prevention of type 2 diabetes in primary health care. *Acta Universitatis Ouluensis*. [PDF-dokumentti]
<http://herkules oulu.fi/isbn9789514297113/isbn9789514297113.pdf>

LISÄTIETOA GENEETTISISTÄ TEKIJÖISTÄ

1 HLA (human leukocyte antigen)	36
2 MODY:n (maturity onset diabetes of the young) taustalla olevia geenejä	37
3 Beetasolujen toimintaan ja insuliinin eritykseen vaikuttavia geenejä	38
4 Insuliiniresistenssiin yhdistettäviä geenejä	41
5 Metaboliaan ja lihavuuteen yhdistettäviä geenejä	43
6 Raskausdiabetekseen yhdistettäviä muita geenejä	45

1 HLA (human leukocyte antigen)

HLA-geenialueelta, joka sijaitsee kromosomissa 6p21.31, löytyvät sekä kudossopivuustekijät, että monien sairauksien perinnölliseen alttiuteen vaikuttavat tekijät (15,71). Geneettinen polymorfia on alueella erittäin yleistä (71). Diabetekselle altistavia ja toisaalta siltä suojaavia HLA-alleeleja on löydetty (38). Voimakkaimmat yhteydet ovat tyypin 1 diabetekseen (15). Yhteydet raskausdiabetekseen ovat vielä kiistanalaiset, mutta tulokset viittaavat tyypin 1 diabetekselle altistavien alleelien ilmentymisen johtavan myös kohonneeseen raskausdiabetesriskiin (15,72).

Keskimäärin 10 %:lla raskausdiabeetikoista esiintyy saarekesoluvasta-aineita (24), mikä kertoo autoimmuunitulehduksesta (15). Näiden vasta-aineiden ja tiettyjen HLA-alleelien esiintymisissä on löydetty yhteyksiä (15,72). Tyypin 1 diabetekseen liitettyjen HLA-DR3 ja HLA-DR4 -alleelien esiintyvyys on merkittävästi lisääntynyt autoimmuuniraskausdiabeetikoilla, joilla esiintyy yksi tai useampi seuraavista vasta-aineista: GAD65Ab (glutamic acid decarboxylase antibody), IA (insulin autoantibody) ja/tai IA-2A (insulinoma-associated antigen 2 antibody) (15). Esitetyn yhteyden on löytänyt usea tutkimus, mutta ei kaikki (15,24). HLA-DR3 ja HLA-DR4 -alleeleja kantavilla raskausdiabeetikoilla on todettu suurentunut riski myöhempään tyypin 1 diabeteksen puhkeamiseen (15,24).

Raskausdiabeetikoilla, joilla ei esiinny vasta-aineita (vasta-aine-negatiiviset), ilmenee useammin alleelit: HLA-DR7–DQ2/X, HLA-DR9–DQ9/X ja HLA-DR14–DQ5/X (15). Papadopouloun ym. tutkimuksen (72) mukaan vasta-aine-negatiivisilla raskausdiabeetikoilla ja terveillä odottajilla ei ole eroa tyypin 1 diabeteksen korkean riskin HLA-DQ alleelien (DQB1*0201 ja DQB1*0302) ilmentymisessä. Aiemmin Shaat ym. olivat esittäneet tutkimuksissaan, että edellä mainittujen korkean riskin HLA-DQ alleelien lisäksi myös samaan ryhmään kuuluvien DQB1*0201/X ja DQB1*0302/X alleelien esiintyminen nostaa raskausdiabetesriskiä skandinaavisilla (15). HLA-DQB1*0302 alleelin esiintymisestä on raportoitu myös saksalaisilla GAD65Ab-positiivisilla raskausdiabeetikoilla (15).

Tyypin 1 diabetekselta suojaavaa HLA-DQB1*0602-alleelia pidetään myös itsenäisenä suojaavana tekijänä raskausdiabetekselle (24). Ruotsalainen tutkimus osoitti kyseisen alleelin merkittävästi vähäisempää esiintyvyyttä ei-autoimmuuni-raskausdiabeetikoilla verrattuna terveisiin vasta-ainenegatiivisiin äiteihin (OR 0,64, 95 %:n luottamusväli = 0,51–0,80, p = 0,0006) (72). HLA-DQB1*0602-alleelin suojaava vaikutus vähenee ikääntyessä, joten tämän alleelin omaavillakin riski sairastua tyypin 1 ja 2 diabetekseen kohoaa raskauden jälkeen (72). Suojaavan HLA-DR2-alleelin vähentynyttä esiintyvyyttä on todettu raskausdiabeetikoilta Kiinassa (15). On myös

tutkimuksia, jotka eivät ole löytäneet merkitseviä eroja HLA-alleelien ja/tai antigeenien esiintymisissä raskausdiabeetikoiden ja kontrolliryhmän välillä (15).

2 MODY:n (maturity onset diabetes of the young) taustalla olevia geenejä

MODY on tyypin 2 diabeteksen muoto, joka yleensä puhkeaa ennen 25 vuoden ikää (16,38). MODY:n tunnusmerkkeihin kuuluu beeta-solujen toiminnan heikentyminen ja insuliinin erityksen vähentyminen, mitkä ovat tunnusomaisia myös raskausdiabeteksessa (15,16,73). MODY voi puhjeta raskauden aikaan, mutta MODY-geenien mutaatiot ja polymorfismit altistavat myös raskausdiabetekselle (15,16). MODY-geenejä tunnetaan kuusi: GCK (MODY2), HNF1A (MODY3), HNF1B (MODY5), HNF4A (MODY1), IPF1 (MODY4) ja NEUROD1 (MODY6). Yleisimmät MODY-tyypit Euroopassa ovat MODY2 ja MODY3, jotka selittävät 20–65 % MODY-tapauksista, kun taas MODY:t 4–6 ovat erittäin harvinaisia (73).

GCK (glucokinase)

Glukokinaasi katalysoi glukoosin fosforyloitumista ja toimii samalla insuliinierityksen säätelyssä beetasoluissa (53). MODY2 on seurausta GCK-geenimutaatioista, jotka johtavat glukoosin tunnustushäiriöön: glukoosipitoisuuden raja-arvo insuliinistimulaatioon nousee, mistä seuraa krooninen hyperglykemia (15). Raskausdiabeetikoilla esiintyy GCK-mutaatioita (26): esiintyvyyden on keskimäärin 5 % (15,66). Esiintyvyyden on arveltu olevan todellisuudessa korkeampi, sillä GCK-variantit johtavat yleensä subkliiniseen hyperglykemiaan, jota ei ehkä diagnosoida (66). Yksittäisistä varianteista GCK-30G:n (rs1799884) yhteyttä raskausdiabetekseen on tutkittu ristiriitaisin tuloksin: Zhangin ym. systemaattisessa katsauksessa (47) kyseisen variantin T-alleelin todettiin nostavan raskausdiabetesriskiä (OR = 1,29, 95 %:n luottamusväli = 1,17–1,42, $p < 0,001$). Allanin ym. tutkimuksessa (74) GCK-30G:n esiintyvyyden eroa ei löytynyt raskausdiabeetikoiden ja kontrolliryhmän välillä Kauko-Idän, Kaukasian, tai tummaihoisten populaatioissa. Maon ym. meta-analysissä (20) GCK rs4607517-variantti kohotti raskausdiabetesriskiä lievästi (OR = 1.12, 95 %:n luottamusväli = 1.02–1.23, $p = 0.01$).

HNF1A ja HNF4A (hepatocyte nuclear factor-1alfa ja 4alfa)

HNF1A on transkriptiotekijä, joka säätelee monia maksassa ja haiman beeta-soluissa ilmentyviä geenejä (15). MODY3:ssa esiintyy mutaatiota tässä transkriptiotekijässä, mistä aiheutuu vaikea beeta-solujen toimintahäiriö (15). Myös raskausdiabeetikoilla esiintyy HNF1A-mutaatioita (15). HNF1A 127L polymorfismin L-alleeli oli raskausdiabeetikoilla hieman terveitä verrokkeja yleisempi (OR = 1,16, 95 %:n luottamusväli = 1,001–1,34) ja sen todettiin johtavan suurentuneeseen raskausdiabetesriskiin (OR = 1,13, 95 %:n luottamusväli = 1,08–1,60, $p = 0,007$) (73).

HNF4A on myös transkriptiotekijä, jonka tiedetään osallistuvan beetasolujen toiminnansäätelyyn. Watanabe ym. tutkivat BetaGene-tutkimuksessaan mm. beetasolujen toimintaan vaikuttavia geenivariantteja Meksikon amerikkalaisilla: HNF4A rs2144908-variantti yhdistettiin tyypin 2 diabetekselle ominaisiin genotyyppisiin (p = 0,035) (66). Näin ollen tutkimusryhmä esittää HNF4A:n varianttien olevan mahdollisesti osatekijöitä myös raskausdiabeteksen patogeneesissä (66). Shaatin ym. tutkimuksessa (75) tosin HNF4-varianttien rs2144908, rs2425637 ja rs1885088 ei todettu olevan yhteydessä raskausdiabetekseen. Samaan tulokseen HNF4-varianttien rs2144908 ja rs1884614 osalta tulivat meksikolaiset tutkimuksessaan (76).

IPF1 (insulin promoter factor 1)

IPF1 on insuliinigeeniä säätelevä transkriptiotekijä (15). Mutaatiot tässä transkriptiotekijässä aiheuttavat MODY4:n (15). IPF1 on oleellinen haiman kehityksessä ja homotsygoottinen mutaatio johtaa sikiön haiman kehittymättömyyteen (15). Mutaatioita IPF1:ssä on löydetty ruotsalaisilta ja italialaisilta raskausdiabeetikoilta (15,77). Pienen italialaisen tutkimuksen (77) tulos esittää, että IPF1 P33T-alleeli, jonka vaikutus voi voimistua raskaudenaikaisen metabolisen stressin, iän ja lihavuuden myötä, altistaa raskausdiabeteksen ja MODY4:n lisäksi myös tyyppin 2 diabetekselle. Tutkimusryhmä huomasi myös, että P33T-alleelin omaavilla vastasyntyneillä oli merkittävästi pienempi syntymäpaino verrattuna terveisiin vastasyntyneisiin. Kyseinen alleeli saattaa liittyä myös suurentuneisiin keskenmeno- ja sikiökuolemariskeihin (77).

3 Beetasolujen toimintaan ja insuliinin eritykseen vaikuttavia geenejä

Insuliinin erityks on tapahtumaketju, johon kuuluvat beetasolun glukoosipitoisuuden nousu GLUT1 ja GLUT2 -transportterin avulla, mikä aktivoi glukokinaasin fosforyloimaan glukoosia. Glukoosimetabolian tuotteena syntyy ATP:ta, jonka pitoisuuden nousu inhiboi ATP-sensitiivisen kaliumkanavan, mistä taas seuraa solumembraanin depolarisaatio. Tämä johtaa jänniteriippuvaisten kalsiumkanavien avautumiseen ja lopulta insuliinin erittymiseen. Insuliinin erityksen tärkein säätelijä on ympäristön glukoosipitoisuus. (53). ATP-sensitiivisen kaliumkanavan muodostaa yhdessä kaksi alayksikköä: Kir6.2 ja SUR1 (sulfonyyliureareseptori 1). Kir6.2 on varsinainen ionikanava, jota koodaa KCNJ11-geeni. Kir6.2:sta säätelee SUR1-proteiini, jota koodaa ABCC8-geeni. Molemmat geenit on yhdistetty raskausdiabetekseen. (15,16)

KCNJ11 (potassium inwardly-rectifying channel, subfamily J, member 11)

KCNJ11-geenin inaktivointi on yhdistetty hyperinsulinismiin, kun taas aktivoivat mutaatiot ovat liittyneet neonataalidiabetekseen (15). KCNJ11:n E23K-polymorfismin (rs5219) on todettu johtavan beetasolujen ATP-sensitiivisen kaliumkanavan yliaktiivisuuteen, josta seuraa insuliinierityksen vähentyminen (16). Systemaattisessa katsauksessa (47) kyseisen polymorfismin T-alleeli yhdistettiin raskausdiabetesriskin lievään nousuun (OR = 1,15, 95 %:n luottamusväli = 1,06–1,26, p = 0,002). Meta-analyysissä (20) päädyttiin samansuuruiseen riskin nousuun. Näistä poiketen kreikkalaisessa tutkimuksessa (19) ei voitu osoittaa yhteyttä KCNJ11:n ja raskausdiabeteksen välille.

ABCC8-geeni (ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 8)

ABCC8-geenituote SUR1:n variaatioita on yhdistetty neonataalidiabetekseen (26), toisaalta varhaislapsuuden hyperinsulinemiaan (16) ja tyyppin 2 diabetekseen (15,16,26,78). Suomalaisessa tutkimuksessa (79) raskausdiabeetikoilta löydettiin SUR1:n variantteja [eksoni 16 –3T-alleeli ja Arg1273Arg-variantista 1273G-alleeli) useammin, kuin kontrolliryhmän edustajilta (p = 0,024 ja p = 0,009). Samansuuntaisia tuloksia SUR1 varianttien esiintymisestä raskausdiabeetikoilla on myös kiinalaisessa tutkimuksessa (78). Puolalaisessa tutkimuksessa (68) SUR1 C49620T-polymorfismin ja raskausdiabeteksen välille ei löydetty yhteyttä.

TCF7L2 (transcription factor 7-like 2)

Transkriptiotekijä TCF7L2, jonka geeni löytyy kromosomista 10q25.3 (67), on osa solun Wnt-signaalintipolkua (16). Tämän kautta TCF7L2:n arvellaan vaikuttavan beetasolujen proliferaatioon ja täten myös insuliinin eritykseen (67). TCF7L2:n yli-ilmentyminen beetasoluissa johtaa

vähentyneeseen glukoosi-stimuloituun insuliinin eritykseen (23). Eritettävän insuliinin määrää säätelee osaltaan GLP1 (glucagon-like peptide-1) (53), jonka ilmentymisen säätelyssä TCF7L2:n on osoitettu olevan myös mukana (19). TCF7L2-geeni lukeutuu merkityksellisimpiin tyyppiin 2 diabeteksen riskigeeneihin lisätessään sairastumisriskiä 30–40 % (80).

Geenivariaatioiden on todettu altistavan myös raskausdiabetekselle (20,24,47,67). Meta-analyysissä (20) TCF7L2 rs7903146-variantin todettiin liittyvän raskausdiabetekseen kaukasialaisilla ja itä-aasialaisilla (OR = 1,51, 95 %:n luottamusväli = 1,39–1,65, $p < 10^{-5}$). Kyseisen variantin T-alleeli on yhdistetty heikentyneeseen insuliinin eritykseen, inkreetiinien vaikutusten laantumiseen ja maksan glukoosituotannon lisääntymiseen (23). Systemaattisessa katsauksessa (47) tämän T-alleelin yhteys raskausdiabetekseen oli luokkaa OR = 1,44 (95 %:n luottamusväli = 1,29–1,60, $p < 0,001$). Shaat ym. (67) tutkivat TCF7L2 rs7903146-variantin CT- ja TT-genotyyppien vaikutusta riskin kasvuun verrattuna villityyppi CC-genotyyppiin: heterotsygootti CT-genotyyppi johti 1,6-kertaiseen raskausdiabetesriskiin ($p = 3,7 \times 10^{-5}$), kun taas homotsygootti TT-genotyyppi nosti riskin 2,1-kertaiseksi ($p = 0,0001$). Kreikkalaisilla todettiin vielä suurempi riskin nousu samalla TT-genotyyppillä (OR = 3,25 (95 %:n luottamusväli = 1,25–8,41, $p = 0,0148$) Pappan ym. tutkimuksessa (19). T-alleelin on todettu nostavan riskiä huolimatta siitä, onko äidillä saarekesoluvasta-aineita (GAD65Ab, IA, tai IA-2A) vai ei (24). Edellisistä tuloksista poiketen itävaltalainen tutkimus ei löytänyt TCF7L2 rs7903146 variantin T/T-homotsygotian ja raskausdiabeteksen välille yhteyttä (81).

Meta-analyysin (47) mukaan myös TCF7L2 rs12255372-variantin T-alleeli nostaa raskausdiabeteksen riskiä (OR = 1,46, 95 %:n luottamusväli = 1,15–1,84, $p = 0,002$) (47). Lisäksi rs7901695-variantin C-alleelin on todettu nostavan raskausdiabetesriskiä ruotsalaisessa aineistossa (24).

CDKN2A-CDKN2B (cyclin-dependent kinase inhibitor 2A and 2B)

CDKN2A-geenistä löytyy kaksi vaihtoehtoista muotoa, CDKN2A (ei ilmene saarekesoluissa) ja Arf, jotka ovat molemmat mukana solun syklin säätelyssä (82). Hon ym. tutkimuksessa (82) todettiin Arf-geenimuodon ilmentymisen vähenevän hiirillä, jotka olivat runsasenergisellä ja runsasrasvaisella dieetillä. Myös hyperglykeemiset olot sammuttivat Arf-geenimuodon ilmentymistä (82). Tulos näyttäisi linkittävän osaltaan ruokavalion vaikutukset diabeettisessa prosessissa tapahtuvaan beetasolumassan pienenemiseen (82).

CDKN2B-geeni koodaa solusyklin inhibiittoria (82). Hon ym. (81) suorittamissa hiirikokeissa tämän geenin ilmentymisen on todettu vähenevän rasvakudoksessa runsasrasvaisella dieetillä, mikä voi johtaa rasvakudoksen kasvuun. CDKN2B-geenin ilmentyminen väheni myös saarekesoluissa hyperglykeemisissä oloissa: näin ollen myös CDKN2B-geeni voi linkittyä beetasolujen proliferaation laskuun (82). CDKN2A/2B rs2383208-variantin on todettu nostavan raskausdiabetesriskiä kiinalaisilla (OR = 1,242, 95 %:n luottamusväli = 1,077–1,432, $p = 0,003$) (69). CDKN2A/2B rs10811661-variantin ja raskausdiabeteksen yhteydestä on saatu risteäviä tuloksia: tanskalaisen tutkimuksen (43) mukaan yhteyttä ei ollut, kun taas korealaiset löysivät yhteyden suuruusluokaltaan OR = 1.49, (95 %:n luottamusväli = 1.29 - 1.72, $p = 1.05 \times 10^{-7}$) (68).

IGF2 ja IGF2BP2 (insulin-like growth factor 2 mRNA-binding protein 2)

IGF2 on insuliinia muistuttava polypeptidi, jonka keskeisiä tehtäviä ovat kasvuhormonin vaikutusten välittäminen etenkin sikiöaikana ja insuliinitoiminnan stimulointi (15). IGF2 toimii

myös säätelijänä beetasolujen replikaatiossa, uusiutumisessa ja apoptoosissa (16). Eläinkokeet ovat osoittaneet IGF2:n olevan mukana elimistön painonsäätelyssä ja rasva-aineenvaihdunnassa ja IGF2-geenin variantteja on yhdistetty myös tyyppin 2 diabetekseen (16). Kohonnut raskausdiabetesriski huomattiin kaukasialaisilla henkilöillä, joilla oli IGF2-varianttien lisäksi INSR (insuliinireseptori) -variantteja (15).

IGF2BP2 on mRNA:han kiinnittyvä proteiini, joka vaikuttaa mRNA:n stabiiliuteen ja sijaintiin, sekä säätelee IGF2-geenin luentaa (83). IGF2BP2-varianttien on todettu vaikuttavan insuliinin eritykseen (69). Systemaattisessa katsauksessa (47) IGF2BP2:n rs4402960-variantin T-alleelin todettiin nostavan raskausdiabetesriskiä yhtä paljon kaukasialaisilla ja aasialaisilla (OR= OR 1,21, 95 %:n luottamusväli 1.10–1.33, P<0.001). Samansuuruiseen yhteyteen päätyi Maon ym. meta-analyysi (20). Samaa yhteyttä ei löydetty tanskalaisessa tutkimuksessa (43).

MTNR1B (melatonin receptor 1B)

Beetasoluissa ilmenevän melatoniinireseptori 1B:n (MTNR1B) aktivaatio johtaa cAMP:n tuotannon estymiseen (69,84). MTNR1B:n määrän lisääntymisen on esitetty laskevan GCK:n ilmentymistä ja näin glukoosin stimuloimaa insuliinin eritystä (69). Toisin sanoen lisääntynyt MTNR1B:n määrä voi johtaa beetasolujen aktiivisuuden laskuun ja heikentyneeseen insuliinin eritykseen (84). MTNR1B-geenin variaatioita on yhdistetty kohonneisiin veren plasman glukoosipitoisuuksiin ja tyyppin 2 diabeteksen riskiin (84). Rs10830963-variantin on todettu liittyvän MTNR1B:n lisääntyneeseen ilmentymiseen, variantin G-alleelin ollessa vaikutukseltaan C-alleelia voimakkaampi (84). Kyseinen variantti johtaa kohonneeseen raskausdiabetesriskiin sekä systemaattisen katsauksen (47) (OR = 1,28, 95 %:n luottamusväli = 1,05–1,55, p = 0,016), että meta-analyysin (20) mukaan (G-alleelin OR = 1,34, 95 %:n luottamusväli = 1,18–1,52, p < 10⁻⁵). Rs1387153-variantin T-alleeli johti niin ikään raskausdiabeteksen riskin nousuun korealaisilla, mutta ei kreikkalaisilla (84,85).

CDKAL1 (cyclin-dependent kinase 5 (CDK5) regulatory subunit-associated protein 1-like 1)

CDKAL1-proteiinin ajatellaan vaikuttavan CDK5:n toimintaan inhiboivasti (21). CDK5 on beetasoluissa ilmentyvä kinaasi, jonka on todettu liittyvän beetasolun elossa pysymiseen (21). CDKAL1:n ajatellaan vaikuttavan myös insuliinierityksen säätelyyn (69). Hyperglykeemiset otot näyttivät alentavan CDKAL1:n ilmentymistä hiirten saarekesoluissa (82). CDKAL1:n varianttien tiedetään olevan vahvasti yhteydessä tyyppin 2 diabetekseen (21,43,69). Näitä variantteja on yhdistetty myös alentuneeseen syntymäpainoon, minkä ajatellaan johtuvan alentuneista insuliinin, sikiön tärkeän kasvutekijän, pitoisuuksista (21). Systemaattisessa katsauksessa (47) rs7754840-variantin C-alleelin todettiin nostavan aasialaisilla raskausdiabetesriskiä (OR = 1,40, 95 %:n luottamusväli = 1,13–1,72, p = 0,002). Meta-analyysi (20) esitti samansuuruisia OR-arvoja. Kyseinen alleeli on liitetty merkitsevästi alentuneisiin insuliinipitoisuuksiin viitaten beetasolujen insuffiensiin (21). Tanskalaisilla CDKAL1 rs7756992-variantin G-alleelin esiintyminen näytti nostavan raskausdiabeteksen riskiä (OR = 1.22, 95 %:n luottamusväli = 1–1.49, p = 0,049) (43).

CAPN10 (calpain-10)

Calpain-proteasit säätelevät osaltaan monia solun toimintoja, kuten solunsisäistä signaalointia, proliferaatiota ja differentiaatiota, sekä voivat olla myös tärkeässä roolissa rasvasolujen differentiaatiossa ja insuliinireseptorisubstraatti 1:n (IRS1:n) aktiivisuuden vähentämisessä (16). Calpain-inhibiittoreiden on todettu lisäävän insuliinigranuloiden eksosytoosia ja näin insuliinin

eritystä hiirten beetasoluissa (86). CAPN10-geeni sijaitsee kromosomi 2q37:ssa ja sen koodautuva tuote on kysteiiniproteaasi (15). CAPN10 ekspressoituu mm. haimassa, lihaksissa ja rasvakudoksessa (15). CAPN10:n varianteista SNP-19, SNP-43 ja SNP-63 on yhdistetty tyyppin 2 diabetekseen (15,16). SNP-43-variantin GG-genotyyppin on todettu vähentävän CAPN10:n ekspressiota ja glukoosin oksidaatiota, sekä lisäävän insuliinin eritystä ja insuliiniresistenssiä (86). Leipold ym. huomasivat tutkimuksessaan (87) SNP63-variantin liittyvän raskausdiabetekseen (raskausdiabeetikoiden ja kontrolliryhmän esiintyvyydet 59 % vrt. 41 %, $p = 0,02$), mutta SNP19 ja SNP43-varianteilla yhteyttä ei ollut. Yhteyttä SNP19 ja SNP43 –varianttien ja raskausdiabeteksen välille ei myöskään löytänyt Shaatin tutkimusryhmä (86). Sitä vastoin Wu ym. löysivät tutkimuksessaan (88) SNP-19-variantille ja kiinalaisten raskaudenaikaisille sokeriaineenvaihdunta-häiriöille yhteyden ($p = 0,006$) 2R-alleelin ollessa riskitekijä. Myös SNP-63:n T-alleelin todettiin voivan nostaa sokeriaineenvaihduntahäiriöiden riskiä, jos äidin perheessä on diabetestaustaa (88).

KCNQ1 (potassium channel voltage-gate KQT-like subfamily member 1)

KCNQ1-geeni koodaa alayksikköä jänniteriippuvaiseen kaliumkanavaan, joka on tärkeä sydänlihaksen repolarisaatiossa (22). Kyseistä kanavaa esiintyy myös aivoissa, rasvakudoksessa ja haimassa (22). KCNQ1-geenin polymorfioita on yhdistetty tyyppin 2 diabetekseen (22). Meta-analyyssissä (20) KCNQ1-variantit liittyivät raskausdiabetekseen (OR = 1,20, 95 %:n luottamusväli = 1,09–1,31, $p = 0,0001$). Chonin ym. tuoreessa tutkimuksessa (22) yhteyttä ei havaittu korealaisilla naisilla.

ND1 (mitochondrially encoded NADH dehydrogenase 1)

ND1-geeni koodaa mitokondrion elektroninsiirtoketjun ensimmäistä kompleksia, NADH-dehydrogenaasia. Polymorfiat, jotka haittaavat elektroninsiirtoketjun toimintaa ja vähentävät näin ATP-tuotantoa, johtavat insuliinituotannon häiriöihin. (16). Met31Thr-polymorfismin Thr-alleeli löydettiin Chen ym. tutkimuksessa raskausdiabeetikoilta terveitä verrokkeja useammin (2,9 % vrt. 0 %, $p = 0,01$) (16).

4 Insuliiniresistenssiin yhdistettäviä geenejä

ENPP1 (ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1)

Kromosomissa 6 sijaitseva ENPP1-geeni ekspressoituu mm. luurankoli lihaksissa, maksassa ja rasvakudoksessa (15,51). ENPP1-geenin koodautuva tuote on PC-1 (plasma cell antigen 1), jonka yli-ilmentyminen tai yliaktivoituminen on yhdistetty insuliiniresistenssiin (51). PC-1 proteiini sitoutuu insuliinireseptoriin inhiboiden insuliinisensitiivisen insuliinireseptori-tyrosiinikinaasin (IRTK) aktivoitumista: näin insuliinireseptorin toiminta heikkenee ja kudoksen insuliiniherkkyys alenee (15,51). Raskausdiabeetikkojen luurankoli lihaksiston PC-1-proteiinipitoisuuden on todettu olevan korkeampi kuin terveillä verrokeilla ja näin ollen PC-1 proteiinia on ehdotettu yhdeksi myös raskausdiabeteksen insuliiniresistenssiä selittäväksi tekijäksi (15). PC-1:n K121Q-polymorfismi tuottaa 2-3-kertaa lujemmin kiinnittyvän PC-1 proteiinin ja tämä variantti on yhdistetty erityisesti insuliiniresistenssiin, tyyppin 2 diabetekseen sekä sydämen ja munuaisten verisuonisairauksiin (51).

INSR (insulin receptor)

Insuliiniresistenssin yhtenä mahdollisena etiologisena tekijänä ovat insuliinireseptorin morfologiset tai toiminnalliset muutokset (51). Harvinaisten INSR-mutaatioiden on todettu aiheuttavan vaikeaa insuliiniresistenssiä ja polymorfismien yhteys tyyppin 2 diabetekseen on

löydetty, tosin ei kaikissa tutkimuksissa (16). INSR KPNI-alleeli johti Oberin ym. tutkimuksessa merkitsevästi kohonneeseen raskausdiabetesriskiin tummaihoisilla ($p = 0,001$) ja valkoihoisilla ($p = 0,007$), mutta ei latinalaisamerikkalaisilla (16). Raskausdiabeetikoilta on mitattu myös suurentuneita insuliinireseptoriproteiini-pitoisuuksia istukasta (15).

IRS1 (insulin receptor substrate 1)

IRS1 on insuliinireseptorin tyrosiinikinaasin substraatti, joka fosforyloiduttuaan kiinnittyy solun signaaliproteiineihin ja välittää näin reseptorin stimulaation solun sisälle aktivoiden useita signalointipolkuja (19,89). Raskausdiabeetikoilla on todettu IRS1-proteiinipitoisuuksien laskua (–43 %) rasvakudoksessa, mutta istukassa pitoisuudet olivat kohonneet verrattuna terveisiin verrokkeihin (15). Hiirikokeilla on saatu samansuuntaisia tuloksia: raskausdiabeetikoilla IRS1-proteiinipitoisuudet olivat 35 % matalammat kuin terveillä verrokeilla (15). IRS1 Gly972Arg-polymorfismi (rs1801278), jota esiintyy noin 6 %:lla ihmisistä (89), heikentää merkitsevästi IRS1:n toimintaa aiheuttaen paikallisen insuliiniresistenssin (16,89). Arg-alleelin omaavilla on todettu myös vähentyntä insuliinin eritystä ja alleelin yli-ilmentymisen on huomattu johtavan vähentyneeseen glukoosinkuljetukseen luurankolihasissa (15). Skandinaivalaisilla raskausdiabeetikoilla on löydetty Arg/Arg-homotsygotiaa IRS1 Gly972Arg-variantissa (15). Sama variantti on yhdistetty turkkilaisten raskausdiabeetikoiden lihavuuteen ja kohonneisiin paaston glukoosi- ja insuliinipitoisuuksiin (15). Systemaattisen katsauksen (47) mukaan Gly972Arg-variantin T-alleeli oli yhteydessä raskausdiabetekseen (OR = 1,39, 95 %:n luottamusväli = 1,04–1,85, $p = 0,027$).

SLC2A4 (solute carrier family 2 [facilitated glucose transporter], member 4)

SLC2A4-geeni koodautuu kromosomista 17p13 ja sen tuotteena syntyy insuliinisensitiivinen glukoositransportteri GLUT4 (15). GLUT4 ilmenee rasvakudoksessa ja poikkijuovaisessa lihaskudoksessa. Eläinkokeet ovat osoittaneet estradiolin (E2) säätelevän GLUT4:n ilmentymistä lihaskudoksessa siten, että raskaudenaikainen hyperestrogenismi vähentää GLUT4-pitoisuuksia alentaen näin insuliinisensitiivisyyttä (90). Tutkijat esittävät kiinnostavan huomion hyperestrogenismin mahdollisesta osuudesta raskaudenaikaisen insuliiniresistenssin patogeneesissä (90). Raskausdiabeetikoiden rasvakudoksessa on huomattu alentuneita GLUT4-pitoisuuksia verrattuna terveisiin verrokkeihin ja lisäksi insuliinin stimuloimassa GLUT4:n translokaatioissa solumembraaneille on huomattu raskausdiabeetikoilla puutteita (15). Mainitut muutokset voivat selittää osaltaan insuliiniresistenssin patogeneesiä raskausdiabeteksessä (15).

ADIPOQ (adiponectin)

Rasvakudoksessa ilmentyvä ADIPOQ-geeni koodaa adiponektiinia (15), joka nostaa solujen insuliiniherkkyyttä (53,67). Adiponektiinipitoisuudet ovat kääntäen verrannolliset painon, viskeraalisen rasvan määrän ja mitatun insuliiniresistenssin suhteen (15). Raskausdiabeetikoilla on todettu alentuneita adiponektiinin mRNA-pitoisuuksia rasvakudoksessa ja myös plasmassa adiponektiinipitoisuudet ovat pienentyneet verrattuna terveisiin verrokkeihin (15,91). Raskauden -aikaisen hypoadiponektinemian on todettu ennustavan myöhempää beetasolujen insuffiensiä ja insuliiniresistenssiä ja olevan näin tyyppin 2 diabeteksen riskitekijä (91).

ADIPOQ +276G>T polymorfismin tiedetään liittyvän seerumin alentuneisiin adiponektiinipitoisuuksiin ja tämä T-alleeli on yhdistetty myös insuliiniresistenssiin ja kasvaneeseen tyyppin 2 diabetesriskiin (15). Kyseinen polymorfismi on yhdistetty myös

raskausdiabetekseen (15), tosin näyttö on vielä vähäistä. Shaatin tutkimusryhmä löysi vain vähäisen yhteyden +276G>T –polymorfian ja raskausdiabeteksen välille (OR = 1,17, p = 0,039) (15).

PPARG (peroxisome proliferative activated receptor, gamma)

Transkriptiotekijä PPARG, joka koodautuu kromosomissa 3p25, on keskeinen tekijä rasvasolujen differentiaatioissa, glukoosi- ja rasva-aineenvaihdunnassa, sekä insuliinisensitiivisyydessä (27). Lihavuuden, diabeettisten fenotyyppien, sekä yleisten PPARG-geenin mutaatioiden välillä on esitetty olevan yhteys (27).

PPARG Pro12Ala (P12A) polymorfismi heikentää PPARG:n kohdegeenien stimulaatiota, minkä on havaittu johtavan rasvakudoksen kasaantumisen vähentymiseen (27). Tämä parantaa insuliinisensitiivisyyttä ja voi siten suojata tyyppin 2 diabetekselta (27,67). P12A on tutkituin polymorfismi raskausdiabeetikoilla, mutta tulokset ovat olleet ristiriitaiset. Tuoreessa Wangin ym. meta-analyysissä (27), joka käsitti 2858 raskausdiabeetikkoa ja 6890 kontrollia, ei löydetty yhteyttä P12A-variantin ja raskausdiabeteksen välille (variantin OR = 0,89, 95 %:n luottamusväli = 0,77–1,04). Kun aineisto jaettiin etnisiin ryhmiin, huomattiin itäisen Aasian P12A-kantajilla vähentynyt raskausdiabetesriski (OR=0,67, 95 %:n luottamusväli = 0,47–0,95), mutta Kaukasian ja Lähi-idän naisilla kantajuus ei vaikuttanut riskiin (27). Systemaattinen katsaus (47) ei löytänyt P12A-polymorfismin ja raskausdiabeteksen välille yhteyttä.

5 Metaboliaan ja lihavuuteen yhdistettäviä geenejä

ADRB3 (beeta3-adrenergic receptor)

ADRB3-reseptori, jonka geeni sijaitsee kromosomissa 8, vaikuttaa katekoliamiinien stimuloimana lipolyysiin ja termogeneesiin etenkin rasvakudoksessa, luurankolihaksissa ja haiman beetasoluissa (15). Trp64Arg (rs4994) on ADRB3:n yleinen polymorfismi, joka vaikuttaa osaltaan insuliinin eritykseen (15). Se on yhdistetty vyötärölihavuuteen, insuliiniresistenssiin, metaboliseen oireyhtymään ja tyyppin 2 diabeteksen varhaiseen puhkeamiseen (15). Yhteys raskausdiabetekseen ei ole selvä: polymorfismin todettiin vaikuttavan itävallan kaukasialaisilla raskausdiabeetikoilla, mutta yhteyttä ei löydetty skandinaaveilla, kreikkalaisilla, italialaisilla tai taiwanilaisilla (15). Systemaattinen katsaus (47) esittää, että yhteyttä Trp64Arg-variantin ja raskausdiabeteksen välillä ei ole. Polymorfismin ajatellaan kuitenkin liittyvän seuraaviin raskaudenajan epäedullisiin muutoksiin: suurentuneet glukoosi- ja insuliinipitoisuudet sekä runsas painonnousu (15).

RBP4 (retinol binding protein 4)

RBP4 on kromosomissa 10q 23-24 koodautuva, rasva- ja maksasolujen tuottama adipokiini, joka osallistuu retinolin kuljettamiseen ohella myös glukoosimetaboliaan (28). RBP4:n suurentuneet pitoisuudet heikentävät insuliinin vaikutuksia luurankolihaksissa vähentämällä IRS-1:n fosforylaatiota ja signaalinvälitystä (28). Maksassa RBP4:n kohonneet pitoisuudet vaikuttavat suoraan lisäämällä glukoosin tuotantoa ja vähentämällä insuliinin säätelyvaikutusta (28). RBP4:n pitoisuuksien on todettu korreloivan insuliiniresistenssin vaikeusasteen kanssa henkilöillä, joilla oli heikentynyt glukoosinsieto, korkea BMI, tyyppin 2 diabetes itsellä tai lähisuvussa (28,92). Amerikkalainen tutkimusryhmä (92) huomasi kohonneiden RBP4-pitoisuuksien johtavan lievään raskausdiabetesriskiin, mutta yhteys löytyi vain yli 35-vuotiailta naisilta. Sitä vastoin kiinalaisessa tutkimuksessa (93) RBP4-pitoisuuksien todettiin nousevan raskauden aikana ylipäätään – huolimatta iästä ja BMI:stä – ja raskausdiabeetikoilla pitoisuudet olivat merkitsevästi korkeammat

kuin normaalin sokeriaineenvaihdunnan omaavilla. Sun tutkimusryhmä ehdottaa, että RBP4-tasot voisivat toimia insuliiniresistenssin markkereina (93).

Kiinalainen tutkimus (28) yhdisti RBP4 variantit rs3758539 ja rs12265684 kohonneeseen raskausdiabetesriskiin. Kaukasialaisilla, filippiiniläisillä ja Tyynen valtameren saaristolaisilla ei todettu yhteyttä RBP4 rs3758539-variantin ja raskausdiabeteksen välillä (94).

LEP (leptin)

Kromosomista 7q31 koodautuva LEP-geeni ilmentyy erityisesti rasvakudoksessa, mutta myös luurankolihasissa, mahalaukussa ja istukassa (15,95). Sen geenituotteena on leptiini, joka vaikuttaa syömisen (energiansaannin) säätelyyn ja painonhallintaan sekä energian kulutukseen (15). Lihavilla leptiinipitoisuudet ovat suurentuneet, mutta taustalla oleva leptiiniresistenssi ehkäisee leptiinin laihduttavaa vaikutusta (52,54). Hyperleptinemia on yhdistetty insuliiniresistenssiin (54) ja raskauden alussa todettu hyperleptinemia ennustaa raskausdiabeteksen puhkeamista (15). Raskausdiabeetikoiden istukoissa on osoitettu olevan suurempia leptiinin mRNA-pitoisuuksia kuin terveillä verrokeilla katsausartikkelin (15) mukaan. Myös leptiinin tuotto rasvakudoksessa ja luurankolihasissa on raskausdiabeetikoilla terveitä verrokkeja suurempaa (15). Ilmiötä selittää insuliinin ja paikallisen hypoksian agonistinen rooli leptiinin tuotannossa (95). Tutkimustulokset eivät tosin ole yksikantaiset: raskausdiabeetikoiden ja terveiden verrokkien leptiinipitoisuuksissa ei todettu tilastollista eroa slovenialaisessa (96) ja kanadalaisessa (91) tutkimuksessa. Maple-Brownin tutkimusryhmä esittää, että seerumin leptiinipitoisuuden määräävä tekijä olisikin raskautta edeltävä BMI, eikä niinkään raskaudenaikainen sokeriaineenvaihduntataso (97).

LEP-2548 G/A polymorfismin on todettu lisäävän geenin ilmentymistä sekä leptiinin eritystä ja se on yhdistetty lihavuuteen (95). Tsekkiläinen tutkimusryhmä huomasi mainitun polymorfismin olevan yhteydessä myös raskausdiabetekseen (OR = 2,84, 95 %:n luottamusväli = 1,14–7,07, p = 0,02) (95).

PAI-1 (plasminogen activator inhibitor type 1)

PAI-1 on serpiini, joka toimii plasman antifibrinolyttisessä säätelyssä, mutta se on myös tekijänä angiogeneesissä, haavan paranemisessa, ovulaatiossa ja syövän kehityksessä (16). Lisäksi PAI-1 on osatekijänä lihavuuden ja insuliiniresistenssin patogeneesissä (98): näissä tiloissa, sekä tyyppin 2 diabeteksen yhteydessä, on havaittu suurentuneita PAI-1 pitoisuuksia (16). Polymorfismeista PAI-1 -675 4G/5G -variantin 5G/5G-homotsygoottimuodon omaavilla on mitattu alhaisimpia PAI-1-pitoisuuksia (16). Tämä muoto on yhdistetty vähentyneeseen lihavuuden ja sydän- ja verisuonitautien riskiin (16). Leipold ym. totesivat tutkimuksessaan (99), että terveillä raskaana olevilla ilmeni merkitsevästi yleisemmin mainittu 5G/5G-homotsygoottimuoto verrattuna raskausdiabeetikoihin (p = 0,01). 5G/5G-homotsygoottimuotoon näyttävän veren matalat paastoglukoosipitoisuudet (p = 0,02) (99). Näin ollen PAI-1 -675 4G/5G -variantin 5G/5G-homotsygoottimuodon voidaan ajatella olevan raskausdiabetekselta suojaava tekijä, jolloin PAI-1:n rooli raskausdiabeteksen patogeneesissä nousee kiinnostavaksi (16).

PBEF1 (pre-B-cell colony enhancing factor 1)

Ensisijaisesti viskeraalisessa rasvakudoksessa, mutta myös istukassa, ilmentyvän PBEF1-geenin tuote on visfatiini (15). Visfatiinilla on insuliinin kaltaisia vaikutuksia ja se aiheuttaa rasvan kertymistä vatsaonteloon (54). Plasman visfatiinipitoisuudet korreloivat positiivisesti elimistön

rasvaprosentin ja BMI:n kanssa, sekä lisäksi visfatiinipitoisuuden on todettu nousevan beetasolujen etenevässä rappeutumisessa (15). Visfatiinipitoisuuden ja raskausdiabeteksen yhteys on vielä epäselvä: Itävaltalainen tutkimus osoitti raskausdiabeetikoilla kohonneita visfatiinipitoisuuksia, kun taas kiinalainen tutkimus ei löytänyt eroa raskausdiabeetikoiden ja terveiden verrokkien pitoisuuksissa (15). Myöskään slovenialainen pieni tutkimus (96) ei havainnut tilastollista eroa raskausdiabeetikoiden ja terveiden verrokkien visfatiinipitoisuuksissa. Visfatiinipitoisuuksien laskusta raskausdiabeetikoilla taas raportoi turkkilainen (100) ja taiwanilainen (101) tutkimus.

6 Raskausdiabetekseen yhdistettäviä muita geenejä

MBL2 (mannose-binding lectin 2)

Kromosomissa 10 sijaitseva MBL2-geeni koodaa MBL-proteiinia, joka on tärkeä tekijä immuunipuolustuksessa (15). MBL2 inhiboi TNF-alfan vapautumista, minkä vuoksi sen puute altistaa toistuville infektioille ja krooniselle inflammaatiolle (16). MBL2 Arg52Cys ja Gly54Asp (G54D) -varianttien tiedetään olevan yhteydessä MBL2:n alhaisiin pitoisuuksiin (15,16). Eurooppalaisilla yleisen G54D-variantin on todettu nostavan raskausdiabetesriskin kaksinkertaiseksi (15), mutta Arg52Cys-variantin ja raskausdiabeteksen välille ei ole löydetty yhteyttä (16). G54D-varianttia kantaneilla espanjalaisilla raskausdiabeetikoilla esiintyi korkeampia glukoosipitoisuuksia, insuliinihoitoon turvaututtiin useammin ja heille syntyi painavampia lapsia kuin niillä maannaisilla, jotka eivät kantaneet tätä varianttia (15). Mekanismit MBL2:n ja raskausdiabeteksen yhteydelle ei vielä tiedetä, mutta matala-asteisen systeemisen inflammaatiotilan tiedetään olevan raskausdiabeteksen riskitekijä (15).

HFE (hemochromatosis gene)

Kromosomissa 6 sijaitsee HFE-geeni, jonka mutaatiot voivat aiheuttaa hemokromatoosin eli raudankertymäsairauden (15). Haimassa raudan ylimäärä haittaa insuliini tuotantoa, jolloin yleisenä liitännäissairautena puhkeaa diabetes (15). Hemokromatoosia aiheuttava C282Y-mutaatio HFE-geenissä oli yleisempi manner-Euroopan raskausdiabeetikoilla verrattuna terveisiin verrokkeihin, mutta Välimeren seudun raskausdiabeetikoilla ja terveillä verrokeilla ei ollut eroa (15).