

Risto Kaaja ja Johan Eriksson

Raskausdiabetes osana rasvamaksatautia

Raskausdiabetes yleistyy samanaikaisesti lihavuusepidemian kanssa niin Suomessa kuin maailmanlaajuisestikin (1). Raskauteen ja varsinkin sen jälkimmäiseen puoliskoon liittyy voimakas insuliiniresistenssi. Kehon suuri rasvamäärä voimistaa insuliiniresistenssiä, jonka myötä erityisesti lihaviiden naisten glukoosiaineenvaihdunta häiriintyy. Suomessa joka viidennellä raskaana olevalla naisella todetaan raskausdiabetes (2).

Lihavuuden ja insuliiniresistenssin seurauksena rasva kertyy usein myös varsinaisen rasvakudoksen ulkopuolelle ektooppiseksi rasvaksi. Yksi tällaisen rasvan kohde-elin on maksa, jolloin seurauksena on usein rasvamaksatauti (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD). Suomessa rasvamaksatautia todetaan noin joka neljännellä henkilöllä, globaalisesti esiintyvyyden on vieläkin suurempi (3).

Vaikka raskausdiabetes on useimmiten raskauden jälkeen korjaantuva ohimenevä glukoosiaineenvaihdunnan häiriö, sen sairastaneiden naisten riski sairastua tyyppin 2 diabetekseen on seurantatutkimuksissa ollut jopa 7–10-kertainen kymmenen vuoden aikana verrattuna naisiin, joiden glukoosinsieto on ollut raskauden aikana normaali (1,4,5). Tyyppin 2 diabetes ja sitä usein edeltävä metabolinen oireyhtymä ovat naisten suurimpia sydäninfarktista ja aivohalvauksen riskitekijöitä (6). Raskausdiabeteksen sairastaneen naisen tyyppin 2 diabeteksen kehittyminen tulisikin kaikin keinoin pyrkiä estämään (7).

Tyyppin 2 diabeteksen lisäksi raskausdiabetes ennustaa myös rasvamaksataudin kehittymistä (8). Tiedetään myös, että diabeetikoista jopa

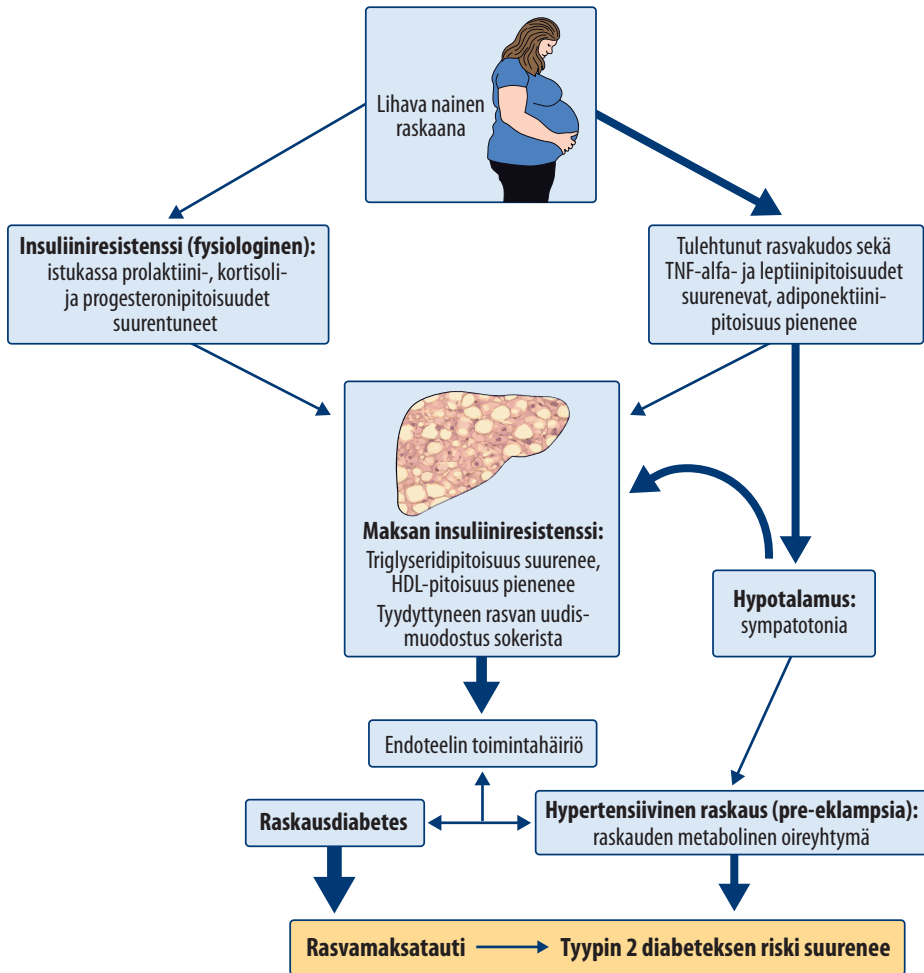
60–70 %:lla on rasvamaksa. Rasvamaksataudilla ja metabolisella oireyhtymällä on yhteinen patofysiologia: insuliiniresistenssi, krooninen lievä tulehdus ja sympatonia, joten nämä molemmat metaboliset häiriöt esiintyvät usein samanaikaisesti samalla henkilöllä (9). Samat patofysiologiset mekanismit korostuvat hypertensiivisessä raskaudessa ja raskausdiabeteksesä (KUVA) (10,11).

Raskaudenaikaisen rasvamaksataudin kliininen kirjo on varsin laaja. Sen ilmentymät vaihtelevat oireettomasta raskausajan rasvamaksasta akuuttiin rasvamaksaan, joka on vaarallinen loppuraskauden komplikaatio (12).

Rasvamaksataudin on todettu myös ennustavan raskausdiabeteksen kehittymistä. Ensimmäisellä raskauskolmanneksella todettu rasvamaksatauti ennustaa raskausdiabeteksen toteamista raskausviikoilla 24–28 (13,14). Tuore singaporelainen S-Presto-tutkimus tukee tätä havaintoa (15). Siinä tutkittiin 382 naista ennen raskauden alkua magneettispektroskopiolla (MRS). Tutkittavat olivat 20–44-vuotiaita, ja heidän keskimääräinen painoindeksinsä oli 23,5 kg/m². Maksan rasvaprosentti – jo ennen raskauden alkua – ennusti raskausdiabeteksen kehittymistä huomattavasti paremmin kuin painoindeksi, tupakointi, diabetessukurasite tai sosioekonominen tausta (14,15).

Rasvamaksatauti on raskausdiabeteksen lisäksi myös sikiön suurikokoisuuden riskitekijä. Varsinkin vakavampi ensimmäisellä raskauskolmanneksella todettava rasvamaksatauti (steatoosin aste 2–3) lisäsi sikiön suurikokoisuuden riskiä (16). Rasvamaksatauti lisää muidenkin

Ei-alkoholiperäinen rasvamaksatauti ennakoii diabeteksen kehittymisen naisella



KUVA. Rasvamaksatauti (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) lisää raskausdiabeteksen ja tyypin 2 diabeteksen riskiä. Istukkahormonit aiheuttavat fysiologisen insuliiniresistenssin raskauden lopulla. Lihavan naisen rasvasolun erittämä leptiini stimuloi sympaattista hermostoa hypotalamuksessa, mikä lisää insuliiniresistenssiä entisestään sekä suoraan että epäsuorasti lisäämällä lipolyysiiä ja vapaita rasvahappoja hormoniherkän lipaasin kautta. Voimakas insuliiniresistenssi testaa haiman beetasolujen toiminnan sekä aiheuttaa riskin sairastua raskausdiabetekseen ja myöhemmin tyypin 2 diabetekseen.

raskauskomplikaatioiden, esimerkiksi hypertensiivisen raskauden, ennenaikaisen synnytyksen ja synnytyksenjälkeisen verenvuodon riskiä (17).

Raskausdiabeteksen sairastaneiden naisten jälkeläisillä on suurentunut ylipainon, lihavuuden ja diabeteksen riski. Raskausdiabeteksen sairastaneiden naisten lihavilla vastasyntyneillä on myös huomattavasti suurempi maksasolujensisäinen rasvamäärä verrattuna normaalipainoisten terveiden äitien vastasyntyneisiin (18). Vastasyntyneiden maksasolujensisäisen rasvan

määrä korreloi naisten ennen raskautta mitattuun painoindeksiin. Koe-eläintutkimusten tulokset viittaavat siihen, että lihaviin äitien jälkeläisten suolistomikrobit lisäävät tulehdusta ja rasvamaksataudin riskiä (19).

Maksan rasvamäärä raskausdiabeteksen sairastamisen jälkeen kertoo insuliiniresistenssistä ja siihen liittyvistä patologisista tiloista (20). Niiden naisten, joiden maksan rasvamäärä oli suurin, veren triglyseridi- ja insuliinipitoisudetkin olivat suurimmat, verenpaine korkein ja koko kehon insuliiniherkkyys vähäisin. Ras-

vamaksan on todettu altistavan tyyppin 2 diabetekselle.

Rasvamaksatauti on keskeinen raskausdiabeteksen riskitekijä varsinkin silloin, kun se liittyy insuliiniresistenssiin. Raskausdiabeteksen ehkäiseminen on tavattu aloittaa liian myöhään: raskauden aikana aloitettavan elintapainterventio ei ole juurikaan todettu estävän raskausdiabeteksen kehittymistä (21). Rasvamaksataudin

varhainen diagnosoiminen ja ehkäiseminen elintapamuutoksien avulla voisivat sen sijaan estää raskausdiabeteksen ja myöhemmän tyyppin 2 diabeteksen kehittymisen (8). Kun elintapainterventio – fyysinen aktiivisuus ja ruokavalio – aloitettiin ennen raskautta tai aivan sen alussa, interventio vähensi raskausdiabeteksen kehittymistä 20–45 % (22). Etenevä tutkimusnäyttö aiheesta kuitenkin puuttuu vielä. ■



RISTO KAAJA, sisätautiopin emeritusprofessori
Turun yliopisto



JOHAN G. ERIKSSON, professori
National University of Singapore, Singapore

SIDONNAISUDET

Risto Kaaja: Apuraha (Novo Nordisk), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Erasmus Teacher Exchange program, University of Otago), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (MSD, Sanofi)

Johan Eriksson: Ei sidonnaisuuksia

KIRJALLISUUTTA

1. Damm P, Houshmand-Oeregaard A, Kelstrup L, ym. Gestational diabetes mellitus and long-term consequences for mother and offspring: a view from Denmark. *Diabetologia* 2016;59:1396–99.
2. Suomalainen syntymärekisteri 2016. Terveyden ja hyvinvoinnin laitos.
3. Hyysalo J, Männistö VT, Zhou Y, ym. A population-based study on the prevalence of NASH using scores validated against liver histology. *J Hepatol* 2014;60:839–46.
4. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, ym. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009;373:1773–9.
5. Vounzoulaki E, Khunti K, Abner SC, ym. Progression to type 2 diabetes in women with a known history of gestational diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2020;369:m1361.
6. Juutilainen A, Kortelainen S, Lehto S, ym. Gender difference in the impact of type 2 diabetes on coronary heart disease risk. *Diabetes Care* 2004;27:2898–904.
7. Kaaja R, Harjutsalo V, Groop PH. Naisen diabeteksen kehittyminen tulisi estää. *Duodecim* 2016;132:1405–6.
8. Ajmera VH, Gunderson EP, vanWanger LB ym. Gestational diabetes mellitus is strongly associated with non-alcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2016;111:658–64.
9. Ei-alkoholiperäinen rasvamaksatauti (NAFLD). Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim ja Suomen Yleislääketieteen yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2020 [päivitetty 8.1.2020]. www.käypähoito.fi.
10. Hurr C, Simonyan H, Morgan DA, ym. Liver sympathetic denervation reverses obesity-induced hepatic steatosis. *J Physiol* 2019;597:4565–80.
11. Kaaja RJ, Pöyhönen-Alho MK. Insulin resistance and sympathetic overactivity in women. *J Hypertens* 2006;24:131–41.
12. Liu J, Ghaziani TT, Wolf JL. Acute fatty liver disease of pregnancy: updates in pathogenesis, diagnosis, and management. *Am J Gastroenterol* 2017;112:838–46.
13. Lee SM, Kwak SH, Ja Koo JN, ym. Non-alcoholic fatty liver disease in the first trimester and subsequent development of gestational diabetes mellitus. *Diabetologia* 2019;62:238–48.
14. Michael N, Sadananthan SA, Tint MT, ym. Should the threshold for assessing fatty liver be lowered in Asian women? *Obesity reviews* 2020;21:AD04.
15. Loo EXL, Soh SE, Loy SL, ym. Cohort profile: Singapore preconception study of long-term maternal and child outcomes (S-PRESTO). *Eur J Epidemiol* 2021;36:129–42.
16. Seung Mi Lee, Byoung Jae Kim, Ja Nam Koo, ym. Nonalcoholic fatty liver disease is a risk factor for large-for-gestational-age birthweight. *PLoS One* 2019;14:e0221400.
17. Sarkar M, Grab J, Dodge JL, ym. Non-alcoholic fatty liver disease in pregnancy is associated with adverse maternal and perinatal outcomes. *Hepatology* 2020;73:516–52217.
18. Brumbaugh DE, Tearse P, Cree-Green M, ym. Intrahepatic fat is increased in the neonatal offspring of obese women with gestational diabetes. *J Pediatr* 2013;162:930–6.
19. Soderborg TK, Clark SE, Mulligan CE, ym. The gut microbiota in infants of obese mothers increases inflammation and susceptibility to NAFLD. *Nat Commun* 2018;9:4462.
20. Tiikkainen M, Tamminen M, Häkkinen AM, ym. Liver-fat accumulation and insulin resistance in obese women with previous gestational diabetes. *Obes Res* 2002;10:859–67.
21. Chatzakis C, Goulis DG, Mareti E, ym. Prevention of gestational diabetes mellitus in overweight or obese pregnant women: a network meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2019;158:107924.
22. Mijatovic-Vukas J, Capling L, Sonia Cheng S, ym. Associations of diet and physical activity with risk for gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2018;1:698.