

Raskaus ja komplisoitunut diabetes



SGY:n syyskokous

Turku 26.11.2014

Marja Vääräsmäki

Sidonnaisuudet

- dos, perinatologian erikoislääkäri
- **Päätoimi**
 - Erikoislääkäri, OYS Synnytys- ja naistentautien klinikka
- **sivutoimet**
 - yksityislääkäri
- **Luottamustoimet terveydenhuollon alalla**
 - Perinatologisen seuran, Obstetrinen pienryhmän ja Diabetesliiton lääkarineuvoston jäsen
- **Toiminta terveydenhuollon ohjaukseen pyrkivissä hankkeissa**
 - Raskausdiabeteksen Käypä hoito

Taulukko 2. Raskauden suunnittelu.

Raskauden vasta-aiheet

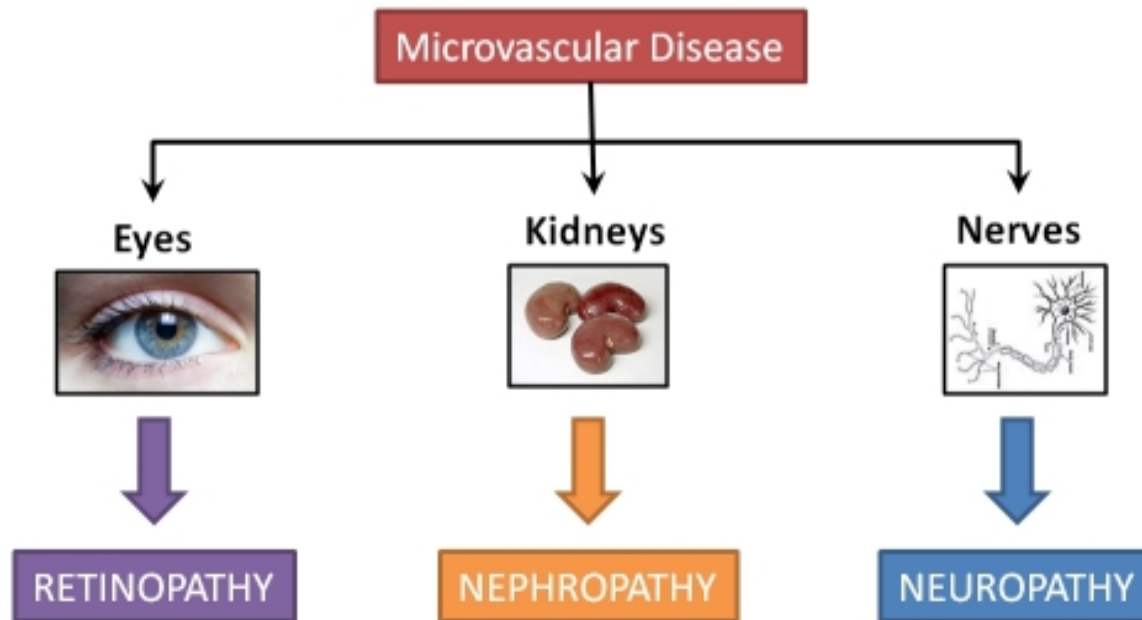
- vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniini-puhdistuma < 30 ml/min)
- sepelvaltimotauti

Raskauden suhteelliset vasta-aiheet

- hoitamaton vaikea eli näköä uhkaava retinopatia (preproliferatiivinen tai proliferatiivinen retinopatia ja/tai makulaturvotus)
- keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniini-puhdistuma 30–60 ml/min)
- autonominen neuropatia (gastropareesi)
- munuaisensiirto

Diabetes ja raskaus

Raskaus ei lisää pysyvästi diabeteksen komplikaatioita



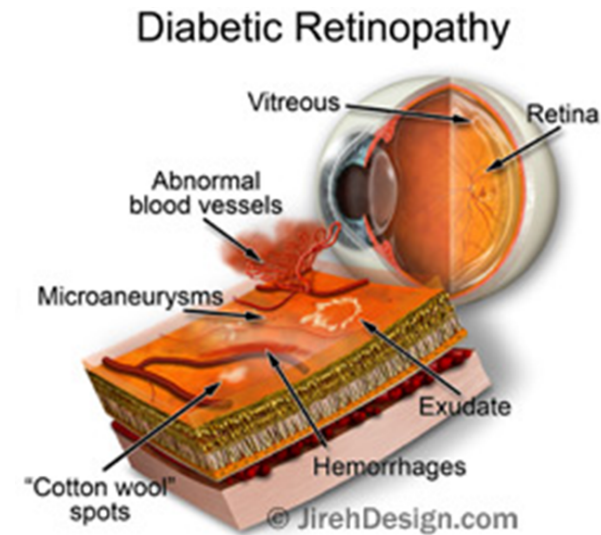
Kaaja et al 1996, The DCCT Research group 2000, Verien-Mine et al 2005

Raskauden suhteelliset vasta-aiheet

- hoitamaton vaikea eli näköä uhkaava retinopatia (preproliferatiivinen tai proliferatiivinen retinopatia ja/tai makulaturvotus)
- keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30–60 ml/min)
- autonominen neuropatia (gastropareesi)
- munuaisensiirto

Diabeettinen retinopatia

1. Taustaretinopatia
2. Proliferatiivinen retinopatia
 - Välimuoto: vaikea taustaretinopatia tai pre-proliferatiivinen retinopatia
- Makulopatia
 - Näköä uhkaavat muutokset tarkannäkemisen alueella
 - Voi esiintyä kaikissa retinopatian vaiheissa



Diabeettinen retinopatia

- Harvinainen 5 ensimmäisen sairausvuoden aikana
- 15 -20 vuoden DM1 sairastamisen jälkeen
 - Kehittynyt 80-100%:lle
 - Proliferatiivinen muoto 15-50%:lla
 - Makulaturvotus 10-20%:lla

Raskaudenaikaisen etenemisen riskitekijät

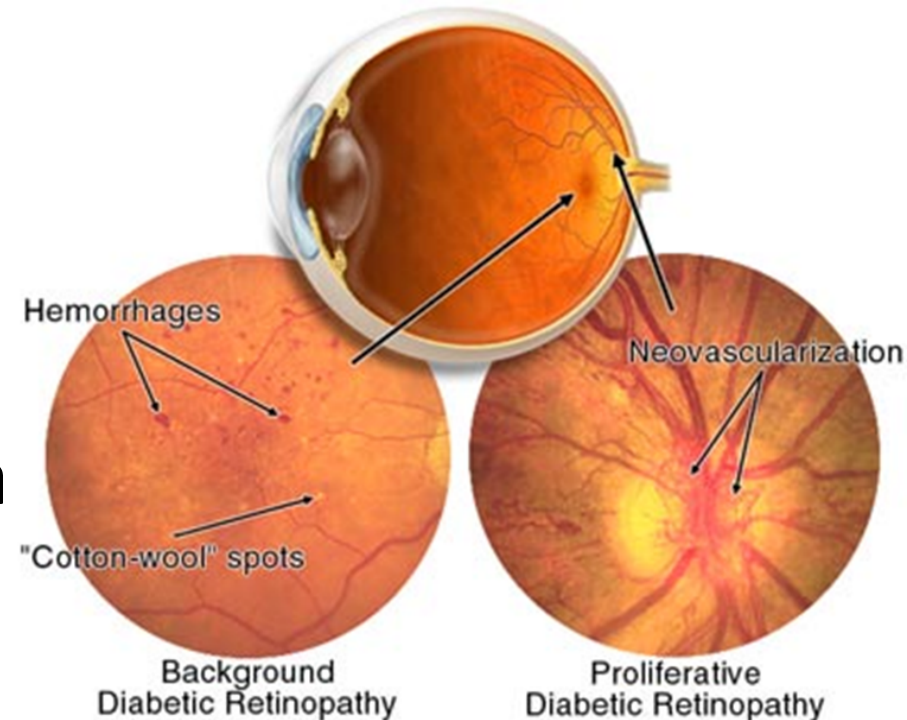
- Edeltävät vaikeat/kohtalaiset retinamuutokset
 - Ilmaantuminen raskauden aikana harvinaista
- Huono verensokeritasapaino
 - Raskautta edeltävä huono tasapaino
 - Nopea alkuraskauden korjaus
- Kohonnut verenpaine
- Diabeteksen kesto (> 10 vuotta)

Seuranta raskauden aikana

- Silmämpohjakuvaus alkuraskaudessa
 - Ellei muutoksia, kuvaus 1 v kuluttua
 - Jos muutoksia, yksilöllinen seurantasuunnitelma – yleensä kontrollikuvaus h 26-28
- Vaikeat ja proliferatiiviset muutokset laserhoidetaan aina raskauden aikana, lieviä mahdollista seurata
- Retinopatia ei yleensä estä alatiesynnytystä

Raskautta edeltävä tutkimus tärkeä

- **hoitamaton** vaikea eli näköä uhkaava retinopatia (preproliferatiivinen tai proliferatiivinen retinopatia ja/tai makulaturvotus)
- Vaikeat muutokset mahdollista hoitaa ennen raskautta
- Huonon glukoositasapainon nopea korjaaminen vaikeuttaa retinopatiamuutoksia

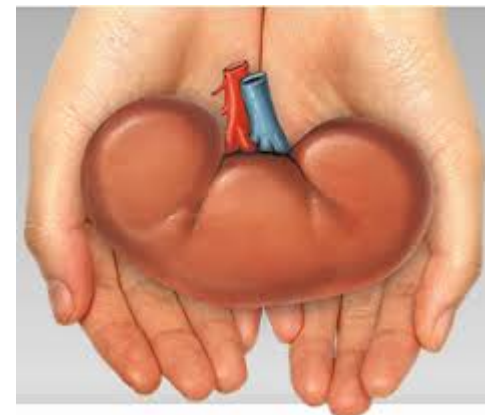


Raskauden suhteelliset vasta-aiheet

- hoitamaton vaikea eli näköä uhkaava retinopatia (preproliferatiivinen tai proliferatiivinen retinopatia ja/tai makulaturvotus)
- keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30–60 ml/min)
- autonominen neuropatia (gastropareesi)
- munuaisensiirto

Nefropatia

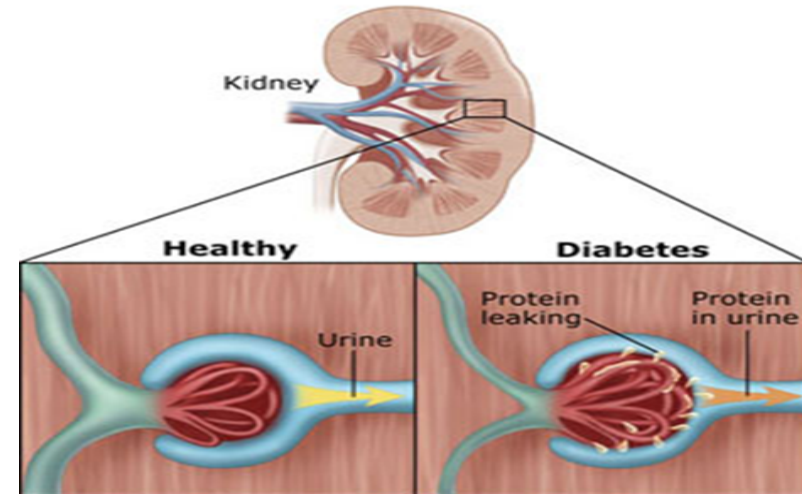
- yleisnimi munuaissairaudelle



TAULUKKO 1. Raja-arvot mikroalbuminurian ja proteinurian diagnostiikassa käytetyille menetelmille.

	Vuorokausikeräys dU-Alb (mg/vrk)	Ajastettu yökeräys cU-Alb (µg/min)	Kertanäyte Alb/Krea-suhde (mg/mmol) ¹
Normaali	<30	<20	<2,5 (miehet) ja <3,5 (naiset)
Mikroalbuminuria	30–300	20–200	2,5–25 (miehet) ja 3,5–35 (naiset)
Proteinuria	>300	>200	>25 (miehet) ja >35 (naiset)

¹Eri laboratorioilla erilaisia viitearvoja



- DM1 kestänyt 15 vuotta mikroalbuminuriaa esiintyy 20-30 %:lla
 - Etenee noin puolella munuaisten vajaatoiminnaksi, osalla voi parantuaakin.
- Tupakointi, hypertensio ja huono sokeritasapaino nopeuttavat etenemistä

Nefropatia



- Ensisijainen hoito ACE-estäjällä (esim. Linatil[®], Enalapril[®], Cardace[®], Renitec[®]) tai ATR-inhibiittorilla (esim. Cozaar[®], Atacand[®], Micardis[®])
 - Laskevat verenpainetta, vähentävät proteinuriaa ja hidastavat munuaistoiminnan heikkenemistä
- Raskaus käytön vasta-aihe: lopetus viimeistään h 6 mennessä

Nefropatian aiheuttamat raskausongelmat

1. Verenpaineen nousun ja munuaisten toiminnan heikkenemisen aiheuttamat ongelmat
 - Liitännäispre-eklampsian diagnosointi vaikeaa
2. Verenpaineongelmista johtuva lisääntynyt ennenaikaisen synnytyksen riski
3. Sikiön kasvunhidastuman riski

Table 5.2 Outcome of pregnancy in women with diabetic nephropathy²⁶²

Outcome	Occurrence (%)
Chronic hypertension	23–77
Pre-eclampsia	15–64
Caesarean section	63–86
Intrauterine growth restriction	9–45
Birth before 34 weeks	16–45

Nefropatia ja pre-eklampsiamekanismi?

- Syinä mm. endoteelin toiminnan häiriö ja heikentynyt maksimaalinen vasodilataatio
 - Aktiivisella verenpaineen hoidolla mahdollista vaikuttaa
- Plasentatiohäiriöiden merkitys lienee muita vähäisempi
 - Asa-hoidon asema preventiona ristiriitainen

Mathiesen et al 2012

Verenpainetavoite nefropatiassa

- Diabeettisessa nefropatiassa < 130/80 mmHg
 - < 125/75 mmHg, jos dU-prot > 1g
- Raskauden aikana käytettäviä
 - Labetaloli
 - Kalsium-salpaajat
 - Metyyliidopa



Raskausennuste

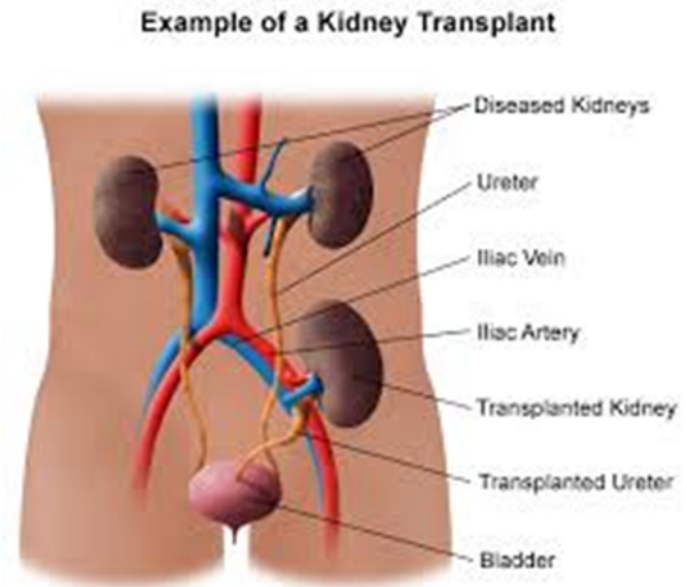
- Jos krea < 124 $\mu\text{mol/l}$, dU-prot < 1 g ja verenpaine normaali, raskausennuste on pääsääntöisesti hyvä
- Huonoon raskausennusteeseen viittaavat krea > 176 $\mu\text{mol/l}$, dU-prot > 3g ja/tai kardiovaskulaariset ongelmat
 - Tukostaipumus lisääntyy runsaan proteiinierityksen myötä
- Munuaisfunktiota voidaan mitata eri tavoin: krea, cU-alb, dU-prot, alb/krea –suhde, kreatiniinipuhdistuma, kystatiini-C

Raskauden suhteelliset vasta-aiheet

- hoitamaton vaikea eli näköä uhkaava retinopatia (preproliferatiivinen tai proliferatiivinen retinopatia ja/tai makulaturvotus)
- keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30–60 ml/min)
- autonominen neuropatia (gastropareesi)
- munuaisensiirto

Munuaissiirron jälkeinen raskaus

- Joskus munuaissiirto voi mahdollistaa raskauden vaikeaan nefropatiaan sairastuneella
- Suositellaan 2 v väliä siirteestä raskauteen: immunosuppressio tasaantunut ja munuaisfunktio vakiintunut
- Jatkuva immunosuppressio



Munuaissiirron jälkeinen raskaus

- Hoito pääpiirteissään kuten nefropatia-potilailla
 - Huomioitava immunosuppression vuoksi lisääntynyt virus- ja bakteeri-infektioiden vaara
- Hylkimisreaktioita 5-10%:lla
 - oireet voivat muistuttaa pre-eklampsian ja pyelonefriitin oireita
- Synnytystapa obstetrisin perustein

Dialyysipotilaan raskaus

- Harvinainen, mutta mahdollinen
- Suomessakin hoidettu yksittäistapauksia



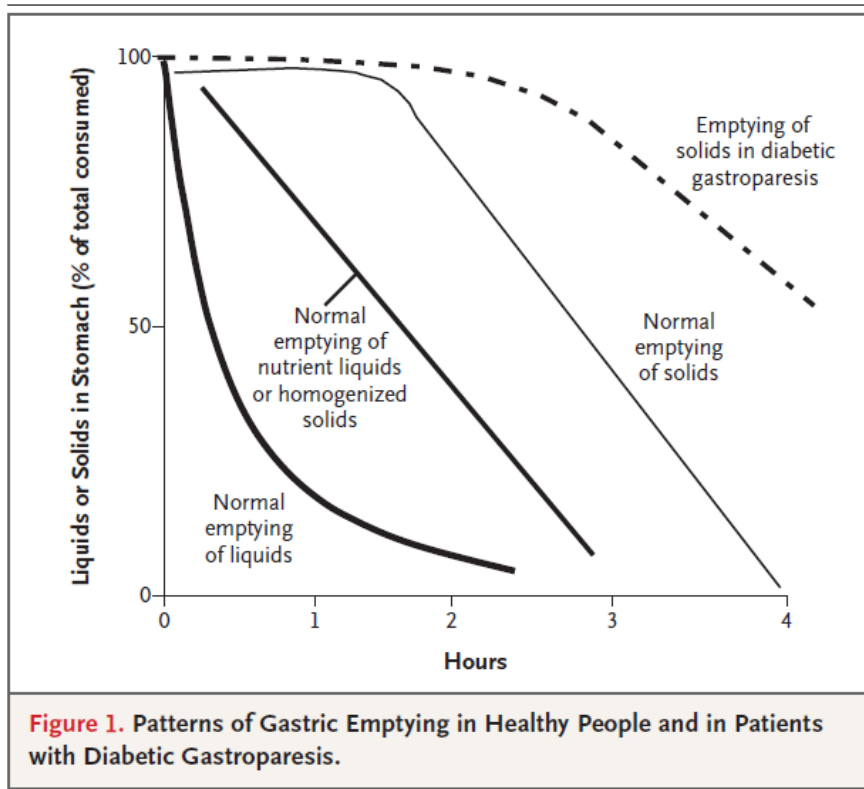
Raskauden suhteelliset vasta-aiheet

- hoitamaton vaikea eli näköä uhkaava retinopatia (preproliferatiivinen tai proliferatiivinen retinopatia ja/tai makulaturvotus)
- keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniini-puhdistuma 30–60 ml/min)
- autonominen neuropatia (gastropareesi)
- munuaisensiirto

Diabeettinen gastropareesi

- Mahalaukun hidastunut tyhjeneminen ilman mekaanista syytä
- Lähinnä kuvataan osana autonomista neuropatiaa
 - Eriasteiset ylämahalle painottuvat vaivat, jotka voivat johtaa aliravitsemukseen, verensokeriongelmiin ja pitkittyneeseen sairaalahoitoon.
- Yleensä liittyy pitkään kestäneeseen, komplisoituneeseen diabetekseen *Camilleri 2007*
 - Oireita 5-12%:lla diabeetikoista

Diabeettinen gastropareesi



Camilleri 2007

- Usein pahenee raskauden aikana
- Vaikeiden oireiden lisäksi ongelmana huono glykeeminen tasapaino
 - Hidastunut mahalaukun tyhjeneminen vaikeuttaa verensokeritasapainon ylläpitoa, hyperglykemia edelleen hidastaa mahalaukun tyhjenemistä.

Diabeettinen gastropareesi

- Diagnoosi raskauden aikana voi olla vaikeaa epämääräisten oireiden vuoksi
- Hoito:
 - pahentavien tekijöiden eliminointi
 - prokineettiset lääkkeet (metoklopramidi, erytromysiini)
 - vaikeimmissa tapauksissa enteraalinen ravitseminen tai vatsalaukun tahdistin

Potilastapaus 1

- 28-v, DM1 11-vuotiaasta
 - proliferat. retinopatia, panfotolaser 2011
 - periferinen neuropatia
 - mikroalbuminuria
 - gastropareesi ➔ tahdistin 11/2009, samalla insuliinipumppu
 - sensoroiva pumppu 2012
- Masennus, bipolaarinen häiriö
- Diskusprolapsi, johon tramadoli- ja pregabaliini-lääkitykset (Tramadol[®], Lyrica[®])

- Huono hoitomyöntyvyys, GHbA1c 10-14 %
- 2012 ensimmäinen raskaus:
 - GHbA1c 6-7 % tuntumassa läpi raskauden
 - dU-prot korkeimmillaan 2,8 g ennen synnytystä
 - Synnytys keskussairaalassa, induktio pre-eklampsian ja selkäkipujen vuoksi h 34+5, sp 2,8 kg poika

Nykyraskaus

- alkoi minipilleriehkäisyn aikana
- Viimeisin ketoasidoosi 3 kk ennen raskautta
- tupakoi 10 sav/pv
- alkuraskauden GHbA1c 10,9 % (h7)
- Vaikeat hypoglykemiaongelmat
 - Ei hypoglykemiatauntemuksia – toistuva glukagonin tarve kotona
- Vaikeat kipuongelmat – kipupkln asiakas
- Kohtalaiset verenpaineongelmat, alb/krea 213 (3,5 g dU-prot) – Albetol aloitus h 12

- Läpi raskauden useita osastohoitojaksoja hypoglykemiaoireiden ja vaikeiden kipuvaivojen vuoksi
 - Kipulääkityksenä mm. Triptyl[®], Panacod[®], Ketipinor[®], Opamox[®], välillä Gabapentin[®] ja Norspan[®]
- dU-prot lisääntyi vähitellen, verenpainelääkitystä lisättiin ad Albetol 200 mg x 3 ja Adalat 30 mg x 1
- Hoitoneuvotteluja, motivointikeskusteluja

- H 34 dU-prot 7g, krea noususuuntainen
- Induktio h 35+1 ➔ 2,9 kg tyttö
- Synnytyksen jälkeen dU-prot lisääntyi ad 12 g mutta kääntyi sitten laskuun
- Verenpaineeseen Linatil[®] ja Albetol[®]
- Ehkäisykapseli asetettu kotiutusvaiheessa

Ongelmat

- Gastropareesi
- Pilleriehkäisy
- Erilaisten kipuvaivojen hoidon myötä kehittynyt lääkeriippuvuus

Raskauden vasta-aiheet

- vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniini-puhdistuma < 30 ml/min)
- sepelvaltimotauti

Diabetes, koronaaritauti ja raskaus

Table 1. Patient Demographics

Variable	Patients, n (%)
Mean±SD age, y	34±6
Age ≥30 y	113 (75)
Age ≥35 y	65 (43)
Anterior MI location	104 (69)
Multiparous	71 (47)
Obesity	20 (13)
Preeclampsia	10 (7)
Hypertension	23 (15)
Diabetes mellitus	13 (9)
Smoking	37 (25)
Family history	14 (9)
Hyperlipidemia	30 (20)

MI indicates myocardial infarction.

Sydäninfarkti raskauden aikana, n = 150, Elkayam et al 2014

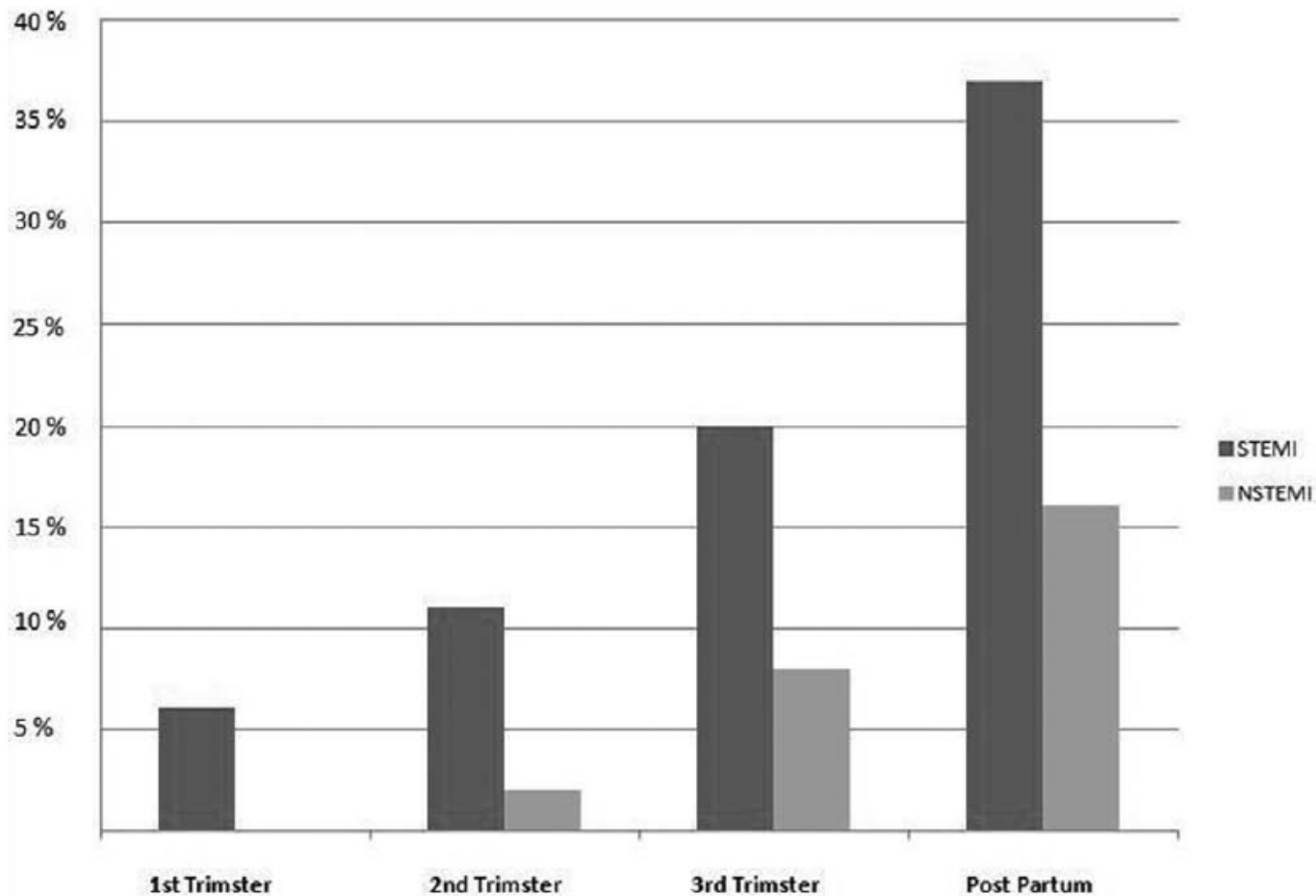


Figure 1. Type and timing of acute myocardial infarction. NSTEMI indicates non-ST-segment-elevation myocardial infarction; and STEMI, ST-segment-elevation myocardial infarction.

Diabetes, koronaaritauti ja raskaus

- Keskeistä muistaa epäillä!
- Äidin ennuste kääntäen verrannollinen aikaan sydäninfarktista *Bagg et al 1999*
 - Riski suurempi, mikäli SI raskauden aikana kuin sitä edeltävästi
 - Raskauden aikana kuolemanriski suurimmillaan 2 vkn kuluessa infarktista

Potilastapaus

- 40-v, diabeteksen kesto 31 vuotta
 - Esikoinen kuoli 4 kk:n iässä synnyttyään vaikean IUGR:n vuoksi keskosena (h 26)
- Diabeteksen lisäsairauksia:
 - Laserhoidettu retinopatia
 - Nefropatia
 - Hypertensio (labetaloli ja nifedipiini)

2. raskaus

- H 15 seurantaan toisesta sairaalasta
- **GHb-A1c**-taso raskautta edeltävästi <7 % ja pysyi siinä läpi raskauden
- **H 17 krea 130, U-alb/krea 252** (vastaa n. dU-prot 4g)
- H 26 saakka jokseenkin ongelmaton raskauden kulku. Tällöin hengenahdistuksen ja väsymyksen vuoksi sydän-ECHO normaali-löydöksin
- **H 28 Krea 166, U-alb/krea 357**
- h 31 vointi hankaloitui: hengenahdistusta, turvotusta, päänsärkyä ja ylävatsaoireita

2. raskaus

- Proteinuria lisääntyi ad 7,5g/vrk, krea 190 ja verenpainetaso pysytteli korkeana tehokkaasta lääkityksestä huolimatta (ennen lääkkeitä 197/108, jälkeen 174/94).
- h 32+1 kiireellinen sektio äidin pahenevan toksemian vuoksi.
 - 2300g painava poika, Apgar 6-6-9, apH 7,26.
 - Äidin ja lapsen toipuminen säännönmukaista.

2. raskaus

- 1 kk synnytyksen jälkeen akuutit rintakipuoireet - todettiin sydäninfarkti
 - angiografiassa LAD:ssa 90 % stenoosi
 - hoidettiin pallolaajennuksella ja stentillä
- Infarktin jälkeen todettiin sydämen vajaatoiminta, EF 40%
- Toinen sydäninfarktinsa 4 kk synnytyksen jälkeen, jonka lisäksi kehittyi keuhkopöhö ja akuutti munuaisten vajaatoiminta.

1. Valtaosa diabeetikoiden raskauksista sujuu hyvin
2. Suurimman vaivan näkee synnyttävä itse



3. Raskauden suunnittelu ja tiimityö - parhaat avaimet onnistuneeseen tulokseen

