

Lena Sjöberg

Tyypin 1 diabetesta sairastavien naisten lisääntymisterveys

Tyypin 1 diabeteksen puhjetessa jo lapsena tapahtuu puberteettikehitys todennäköisesti keskimääräistä myöhemmin. Kuukautiskierron häiriöt ovat yleisempiä tyypin 1 diabetesta sairastavilla kuin muilla naisilla sekä teini-iässä että sen jälkeen. Ennen raskautta puhjennut tyypin 1 diabetes lisää raskauskomplikaatioiden, kuten synnynnäisten epämuodostumien riskiä moninkertaiseksi, ja epämuodostumien riski on suhteessa alkuraskauden glukoositasapainoon. Raskauden suunnittelua onkin jo pitkään suositeltu kaikille tyypin 1 diabetesta sairastaville naisille. Ehdottomia esteitä raskaudelle ovat sepelvaltimotauti, vaikea retinopatia ja vaikea nefropatia. Tyypin 1 diabetesta sairastava nainen voi yleensä käyttää kaikkia tarjolla olevia raskauden ehkäisy menetelmiä, ellei verisuonikomplikaatioita ole.

Lisääntymisterveys käsittää Maailman terveysjärjestö WHO:n määritelmän mukaan lisääntymiseen liittyviä toimintoja ja järjestelmiä kaikissa elämänvaiheissa (1). Suomessa tyypin 1 diabeteksen ilmaantuvuus on suurempi kuin missään muussa maassa (2). Tyypin 1 diabetesta sairastavien naisten raskauksiin liittyy suurentunut äidin ja sikiön tai vastasyntyneen komplikaatoriski (3–5). Terveydenhuollon ammattilaisten on syytä tuntee tyypin 1 diabetesta sairastavien lisääntymisterveyden erityispiirteet, joita on koottu **TAULUKOON 1**.

Tyypin 1 diabetesta sairastavan tytön menarke ajoittuu keskimääräistä myöhempään, varsinkin jos diabetes on alkanut varhaisessa lapsuusiässä (6). Sairaus lisää myös kuukautiskierron häiriöiden esiintyvyyttä, esimerkiksi epäsäännöllisiä tai pitkittyneitä kuukautisvuotoja (7). Kotimaisen tutkimuksen mukaan sekä diabeettisen silmänsairauden että nefropatian riski on yhteydessä viivästyneeseen menarkeen (6).

Tyypin 1 diabetes ja raskauden ehkäisy

Raskauden ehkäisyä suunniteltaessa tyypin 1 diabetes ei useimmiten rajoita menetelmän

valintaa. Kuitenkin verisuonikomplikaatiot tai yli 20 vuotta kestänyt diabetes ovat vasta-aihe yhdistelmäehkäisylle (8). Nykysuositusten mukaan kaikkien hormonaalista ehkäisyä käyttävien sydän- ja verisuonitautien kokonaisriski on arvioitava (9). Tyypin 1 diabetesta sairastavien kohdalla tämä on erityisen tärkeää. Suunnittelemattomiin raskauksiin ja erityisesti huonon glukoositasapainon aikana alkaviin raskauksiin liittyy lisääntynyt raskauskomplikaatioiden riski, ennen kaikkea synnynnäisten epämuodostumien riski (3–5). Raskauden ehkäisy kannattaakin ottaa puheeksi jo varhaisessa teini-iässä ja samalla kertoa nuorelle, miksi raskauden suunnittelu on tärkeää.

Tuoreita tutkimustuloksia tyypin 1 diabetesta sairastavien naisten ehkäisyn käytöstä on niukasti; 1990-luvulla tehtyjen eurooppalaisten tutkimusten mukaan sterilisaatio oli kuitenkin selvästi yleisempää tyypin 1 diabetesta sairastavien naisten joukossa kuin muilla (10,11). Historiallisesti diabetes on ollut riittävä lääketieteellinen syy sterilisaation suorittamiseen. Kotimaisessa tutkimuksessa, jossa analysoitiin rekisteritietoja vuosilta 1987–2011, sterilisaatioita tehtiin merkittävästi enemmän diabetesta sairastaville kuin verrokeille, mutta ryhmien väliset erot pienenevät seuranta-ajan kuluessa ja poistuivat vuoden 2000 tienoilla.

TAULUKKO 1. Tyypin 1 diabeteksen vaikutus lisääntymis-terveyteen liittyviin seikkoihin naisilla.

Tekijä	Diabetesta sairastavilla naisilla verrattuna naisiin, joilla ei ole diabetesta	Viite
Menarkeikä	Myöhäisempi	(6,7,33)
Kuukautiskierto	Epäsäännöllisempi ja pidempi kierto, runsaammat kuukautisvuodot	(7,33)
Hedelmällisyys	Heikentynyt?	(28)
Syntyneiden lasten lukumäärä	Pienempi	(25–27)
Keskenmenoriski	Suurempi	(20)
Perinataali-kuoleman riski	Suurempi	(21)
Raskaudenkeskeytysten määrä	Suurempi	(12,15,16)
Ennenaikaisen synnytyksen riski	Suurempi	(21)
Pre-eklampsian riski	Suurempi	(21,22,37)
Synnynäisten epämuodostumien riski	Suurempi	(14)
Makrosomiariski	Suurempi	(21,37)
Sterilisaatioiden määrä	Ei eroa	(12)
Vaihdevuosi-ikä	Ei eroa – varhaisempi	(33,35)

Tyypin 1 diabetes ja raskaudenkeskeytykset

Diabetesta sairastavien naisten raskaudenkeskeytyksiä on tutkittu vain vähän. Tuoreessa kotimaisessa rekisteritutkimuksessa raskaudenkeskeytyksiä tehtiin merkittävästi enemmän diabetesta sairastaville naisille kuin verrokeille, joilla ei ollut diabetesta: 25 vuoden seuranta-aikana 25 % tyypin 1 diabetesta sairastavista naisista ja 20 % verrokeista koki vähintään yhden raskaudenkeskeytyksen.

Diabetesta sairastavien naisten raskauksista keskeytettiin 17 % ja verrokkien raskauksista 11 % (12). Lisäksi tutkimuksessa todettiin, että raskaudenkeskeytysten aiheet olivat diabetesta sairastavien ryhmässä erilaiset kuin verrokeilla: diabetesryhmässä 24 % aborteista tehtiin äidin terveyteen liittyvällä aiheella eli lakitekstin mukaan ”kun raskauden jatkuminen tai lapsen synnyttäminen hänen sairautensa, ruumiin-

vikansa tai heikkoutensa vuoksi vaarantaisi hänen henkensä tai terveytensä” (13).

Verrokkiryhmän keskeytyksistä vain 0,3 % tehtiin tällä indikaatiolla. Sosiaaliset aiheet olivat taustalla 85 %:ssa verrokkinaisten raskauksista, ja vastaava luku diabetesta sairastavilla naisilla oli 66 % (12). Suomen kaikista raskaudenkeskeytyksistä 93 % tehtiin sosiaalisista syistä vuonna 2016 (14).

Aikaisemmissa tutkimuksissa vastaava tieto on raportoitu vain kahdesta Britanniassa tehdystä tutkimuksesta, joissa sosiaalisten aiheiden osuudet olivat 67 % (diabetesta sairastavat) ja 70 % (verrokkit) (15,16).

Raskaudenkeskeytysten taustasyiden erilainen kirjo muuhun väestöön nähden johtunee usein siitä, että alkuraskauden glukoositasapainon todetaan olevan huono, mikä antaa aiheen epäillä sikiön epämuodostumia ja johtaa päätökseen keskeytyksestä.

Tyypin 1 diabetes ja raskauden suunnittelu

WHO ja kansainvälinen diabeteksen keskusjärjestö IDF kutsuivat vuonna 1989 koolle Euroopan maiden keskeiset diabetesvaikuttajat. Tämän Saint Vincentissä Italiassa järjestetyn kokouksen julkilausuman mukaan diabetesta sairastavien naisten raskauden kulun tulee viidessä vuodessa lähentyä diabetesta sairastamattomien naisten raskauksien kulkua (17). Edes nyt, lähes 30 vuotta myöhemmin, erot eivät ole kadonneet, mutta edistystä on toki tapahtunut.

Raskauden suunnittelu ja raskauden ajoittaminen ajankohtaan, jolloin diabeteksen hoitotasapaino olisi optimaalinen ja foolihappolisä olisi käytössä, vähentäisivät diabetesta sairastavien ja sairastamattomien naisten eroja (18). Tuoreessa kotimaisessa tutkimuksessa kaksi kolmesta tyypin 1 diabetesta sairastavien naisten raskauksista olivat suunniteltuja. Suunnitelluissa raskauksissa glukoositasapaino oli parempi ja keskeisten komplikaatioiden riski oli merkittävästi pienempi kuin suunnittelemattomissa (5).

Raskautta suunnitteleva nainen, joka sairastaa tyypin 1 diabetesta, pitää ohjata äitiyspoliklinikkaan jo suunnitteluvaiheessa. Jos raskaus on alkanut suunnittelemattomana, muun alan

lääkäri voi lähetteen kirjoittamisen lisäksi tehdä kokonaisarvion ja tarvittaessa konsultoida erikoissairaanhoidoa, jotta esimerkiksi kiireellisesti tehtävät muutokset lääkitykseen voidaan tehdä. Mahdolliset vasta-aiheet lääkkeet (esimerkiksi ACE:n estäjät ja statiinit) lopetetaan ja korvataan tarvittaessa muilla vaihtoehdoilla, ja foolihappolisä aloitetaan. Tupakoivia naisia motivoidaan tupakoimattomuuteen. Tupakoinnin lopettaminen on erityisen tärkeää diabetesta sairastavalle (19). Raskauden suunnitteluun liittyvät ydinkohdat ovat **TAULUKOSSA 2** (18,19).

Miten tyypin 1 diabetes vaikuttaa raskauteen?

Vaikka tyypin 1 diabetesta sairastavien naisten raskauksien hoito on parantunut merkittävästi, esiintyy heillä edelleen raskauskomplikaatioita enemmän kuin muilla naisilla. Alkuraskauden hyvä glukoositasapaino vähentää raskauskomplikaatioiden kuten sikiön epämuodostumien riskiä sekä todennäköisesti myös keskenmenoriskiä (20).

Perinataalikuolleisuuden molemmat alaryhmät – kohdun sisäinen kuolema ja kuolema ensimmäisen elinviikon aikana – ovat noin viisi kertaa yleisempiä tyypin 1 diabetesta sairastavilla naisilla (21). Synnyttäviä epämuodostumia esiintyy tyypin 1 diabetesta sairastavien naisten lapsilla 2–10-kertaisesti muihin naisiin verrattuna riippuen epämuodostuman laadusta (3,18,21,22). Epämuodostumien lisäksi myös muut raskauskomplikaatiot ovat yleisempiä tyypin 1 diabetesta sairastavilla naisilla alkaen suurentuneesta keskenmenoriskistä (20) ja jatkuen suurentuneeseen pre-eklampsian esiintyvyyteen, ennenaikaisen synnytyksen riskiin ja perinataalikuoleman riskiin. Tyypin 1 diabetesta sairastavan äidin sikiön makrosomian riski on suurempi kuin diabetesta sairastamattoman äidin lapsella (21).

Miten raskaus vaikuttaa tyypin 1 diabetekseen?

On selvää, että tyypin 1 diabetes vaikuttaa raskauteen, mutta raskauden ja synnytyksen vaikutuksessa diabeteksen ennusteeseen esiintyy

TAULUKKO 2. Tyypin 1 diabetes ja raskauden suunnittelu: Ydinkohdat ja tavoitteet (18,19).

Raskauden suunnittelun tärkeä tavoite on sekä jälkikasvun synnyttäisten epämuodostumien että naisen diabetekskomplikaatioiden pahenemisen välttäminen.

Silmänpohjatutkimus tehdään jo raskauden suunnitteluvaiheessa

Lääkityksen läpikäyminen:

Verenpainelääkkeistä ACE:n estäjät ja ATR-salpaajat lopetetaan jo suunnitteluvaiheessa, elleivät ole välttämättömiä munuaistilanteen takia (jolloin lopetus heti raskauden alettua) – vaihto raskauden aikana sallittuihin verenpainelääkkeisiin

Statiinit lopetetaan raskauden alettua

Foolihappolisä aloitetaan jo suunnitteluvaiheessa

Ravitsemusterapeutin konsultaatio tarvittaessa

Glukoositasapaino: ei yksiselitteistä yleistä tavoitetasoa, mutta HbA1c alle 53 mmol/mol pidetään yleensä riittävän hyvänä raskauden alkamista ajatellen

Ehdottomat esteet raskaudelle: sepelvaltimotauti, vaikea retinopatia, vaikea nefropatia

suuria yksilöllisiä vaihteluja (23,24). Kaiken kaikkiaan raskauden ei kuitenkaan katsota huonontavan diabeteksen pitkäaikaista ennustetta, vaikka tilapäistä huononemista ilmaantuisikin silmnpohjiin tai munuaistoimintaan (23). Tämän on arveltu johtuvan siitä, että raskaana oleva nainen on erittäin motivoitunut hoitamaan itseään raskauden aikana ja että raskausaikana opittu hyvä itsehoito jatkuu myös synnytyksen jälkeen (24).

Tyypin 1 diabetes ja perhekoko

Tyypin 1 diabetesta sairastavat naiset synnyttävät useiden tutkimusten mukaan vähemmän lapsia kuin muut naiset (25–27). Suomalaisessa rekisteritutkimuksessa, jonka tutkimushenkilöt ovat syntyneet vuosina 1947–1978, lapsena tyypin 1 diabetekseen sairastuneilla naisilla oli keskimäärin 1,1 lasta, kun taas diabetesta sairastamattomilla verrokeilla oli 1,8 lasta (27). Ei tiedetä, johtuuko diabetesta sairastavien pienempi lapsiluku siitä, että raskaus ei ole yrityksistä huolimatta onnistunut vaiko muista tekijöistä.

Norjalaisessa tutkimuksessa rekrytoitiin tuhansia raskauden alkuvaiheessa olevia naisia

Ydinasiat

- ▶ Lapsuusiässä alkanut tyyppin 1 diabetes on yhteydessä myöhäisempään menarkeikään ja lisääntyneeseen kuukautiskierron häiriöiden riskiin.
- ▶ Raskauskomplikaatioiden riski suurenee tyyppin 1 diabeteksen keston ja verisuoni-komplikaatioiden myötä.
- ▶ Raskauden suunnittelu sekä hyvä glukositasapaino raskauden alkaessa ja raskauden aikana parantavat sekä äidin että syntävän lapsen ennustetta.
- ▶ Vaihdevuosisioireet hoidetaan perustuen kattavaan kokonaisriskiarvioon.

kyselytutkimukseen, jossa selvitettiin muun muassa sitä, miten kauan raskautta oli yritetty (aika ehkäisyn poisjättämisestä raskauden alkuun), elintapoja ja aikaisempia sairauksia. Tässä tutkimuksessa tyyppin 1 diabetesta sairastavilla 221 naisella oli kestänyt merkittävästi pidempään tulla raskaaksi kuin muilla naisilla (28). Toisaalta on myös tutkimuksia, joissa tyyppin 1 diabeteksen ei ole todettu vaikuttavan hedelmällisyyteen (29).

Kotimaisessa tyyppin 1 diabetesta sairastaville naisille suunnatussa kyselytutkimuksessa 4 % vastanneista kertoi olleensa lapsettomuushoidoissa (30). Luku vastaa lapsettomuushoitosten yleistä väestötason tarvetta. Toisaalta moni saattaa kroonisen sairauden takia päättää olla hankkimatta lapsia tai ainakin olla hakeutumatta lapsettomuushoitoihin, mikä myös on osoitettu eri tutkimuksissa (29,31). Naisen tyyppin 1 diabetes voi johtaa siihen, että hän ei halua omia lapsia – hän saattaa esimerkiksi pelätä raskauden vaikuttavan kielteisesti omaan terveyteensä (29).

Diabetesta sairastavien naisten lasten riski sairastua diabetekseen on moninkertainen verrattuna diabetesta sairastamattomien äitien lasten sairastumisriskiin; tauti ilmaantuu lapselle noin 4 % todennäköisyydellä, jos jommalla-

lakummalla vanhemmalla on tyyppin 1 diabetes (29,32). Mikäli lapsen isällä on tyyppin 1 diabetes, sairauden periytymisriski on vähintään yhtä suuri kuin periytymisriski äidiltä ja jopa suurempi, mikäli isän diabetes on alkanut lapsuusiällä.

Tyyppin 1 diabetes ja vaihdevuodet

Kauan oletettiin, että vaihdevuodet alkavat aikaisemmin tyyppin 1 diabetesta sairastavilla naisilla. Ensimmäinen ”nykyaikainen” ja laaja tätä aihetta koskeva tutkimus julkaistiin vuonna 2001. Tässä yhdysvaltalaisessa tutkimuksessa diabetesta sairastavien naisten vaihdevuodet alkoivat jopa kuusi vuotta aiemmin kuin verrokeilla (33). Kun lisäksi menarkeikä on usein diabetekseen lapsena sairastuneilla keskimääräistä korkeampi, hedelmällisten vuosien lukumäärä saattaa diabetesta sairastavilla jäädä jopa kymmenisen vuotta lyhyemmäksi. Kotimaisessa vuosina 2002–2007 tehdyssä kyselytutkimuksessa ei vaihdevuosi-ikä varhentumista havaittu. Tähän tutkimukseen osallistui 640 naista, jotka olivat sairastuneet tyyppin 1 diabetekseen alle 18 vuoden iässä ja olivat iältään vähintään 40-vuotiaita (34). Niiden naisten, joiden luonnollinen menopaussi oli alkanut ennen kyselyhetkeä, keskimääräinen vaihdevuosi-ikä oli 52,5 vuotta. Vaikeat diabeteskomplikaatiot eli proliferaatiivinen retinopatia ja vaikea nefropatia (dialyysi aloitettu tai munuaisensiirto tehty) olivat riskitekijöitä varhaisemmalle menopaussi-ialle.

Vaihdevuosi-ikäällä on merkitystä hedelmällisen ajanjakson päättymisen lisäksi myös mahdollisesti sydän- ja verisuonitautien esiintyvyyteen ja jopa kuolleisuuteen (35). Mikäli tyyppin 1 diabetes aikaistaa vaihdevuosi-ikä, merkitsee se lisäriskiä naisille, joiden perussairaus itsessään lisää sydän- ja verisuonitautien sekä ennenaikaisen kuoleman riskiä.

Kun harkitaan hoitoa häiritseviin vaihdevuosisioireisiin, hyötyjen ja haittojen kokonaisvaltaisessa arvioinnissa tulee muistaa diabetekseen liittyvä suuri sydän- ja verisuonitautien riski sekä monissa laajoissa tutkimuksissa havaittu sairauteen liittyvä suurempi murtumariski (36).

Aikatrendit tyypin 1 diabetesta sairastavien naisten lisääntymisterveydessä

Insuliinia alettiin käyttää vuonna 1922, pian sata vuotta sitten. Sinä aikana tyypin 1 diabetesta sairastavien naisten lisääntymisterveydelisten erityispiirteiden merkitys on vähentynyt. Erot diabetesta sairastamattomiin naisiin verrattuna ovat pienentyneet muun muassa ehkäisyväytön, lapsiluvun ja sterilisaatioiden yleisyyden suhteen. Kehityksen takana on useita asioita, kuten esimerkiksi uusi tutkimustieto ja diabetekseen liittyvät asennemuutokset.

Ylipainon esiintyvyys on kasvanut viime vuosien aikana, ja myös tyypin 1 diabetesta sairastavien naisten joukossa nähdään merkkejä tästä – myös raskausaikana. Kotimaisessa tutkimuksessa havaittiin, että diabetesta sairastavien synnyttäjien painoindeksi oli suurentunut merkittävästi vuosina 1989–2008 (4). Äidin painon nousu oli yhteydessä lisääntyneeseen

makrosomiaan ja vastasyntyneiden tehohoidon tarpeeseen. Komplikaatioiden lisääntymistä selittää samaan aikaan tapahtuva äidin glukoositasapainon huononeminen (4).

Lopuksi

Vaikka tyypin 1 diabetesta sairastavien naisten raskauksien seuranta on keskitetty erikoissairaanhoidon, on kaikkien näitä potilaita hoitavien tärkeä tuntee diabetesta sairastavan raskauden erityispiirteet ja tiedostaa nämä raskaudensuunnittelussa. Raskausasiat tulee ottaa puheeksi jo ennakoivasti kaikkien lisääntymisiässä olevien tyypin 1 diabetesta sairastavien naisten kanssa. Hyvä suunnittelu ja hoitotasapainon optimointi ovat keskeisessä asemassa diabetesta sairastavan naisen raskauteen liittyvien komplikaatioiden ja riskien minimoimisessa sekä diabetesta sairastavan naisen että hänen jälkikasvunsa hyvinvoinnin optimoimiseksi. ■

LENA SJÖBERG, LT, lääkärikouluttajan erityispätevyys, kliininen opettaja
Helsingin yliopisto, Lääketieteellinen tiedekunta, Clinicum, yleislääketieteen ja perusterveydenhuollon osasto

SIDONNAISUUDET
Ei sidonnaisuuksia

VASTUUTOIMITTAJA
Oskari Heikinheimo ja Merja Laine

SUMMARY

Reproductive health in women with type 1 diabetes

In children with early onset of type 1 diabetes, puberty is often delayed. Menstrual disturbances are more common in women with type 1 diabetes than in others, both in puberty and later during the entire fertile period of life. Pre-pregnancy diabetes multiplies the risk of pregnancy complications, e.g. congenital anomalies, and the risk of anomalies and other complications is proportional to the level of glycaemic control in early pregnancy. For this reason, pregnancy planning is emphasized when communicating with women with type 1 diabetes. The absolute contraindications for pregnancy in type 1 diabetes are coronary disease, severe retinopathy and severe nephropathy. Women with type 1 diabetes may use any available method of contraception, provided that no angiopathy has been diagnosed.

KIRJALLISUUTTA

1. Sexual and reproductive health [verkko-sivu]. Geneva: World Health Organization 2019. www.who.int/topics/reproductive_health/en/.
2. IDF diabetes atlas – across the globe [verkkotietokanta]. International Diabetes Federation 2017. <http://www.diabetesatlas.org/across-the-globe.html>.
3. Ludvigsson JF, Neovius M, Söderling J, ym. Periconception glycaemic control in women with type 1 diabetes and risk of major birth defects: population based cohort study in Sweden. *BMJ* 2018;362:k2638.
4. Klemetti M, Nuutila M, Tikkanen M, ym. Trends in maternal BMI, glycaemic control and perinatal outcome among type 1 diabetic pregnant women in 1989–2008. *Diabetologia* 2012;55:2327–34.
5. Kekäläinen P, Juuti M, Walle T, ym. Pregnancy planning in type 1 diabetic women improves glycaemic control and pregnancy outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29:2252–8.
6. Harjutsalo V, Maric-Bilkan C, Forsblom C, ym. Age at menarche and the risk of diabetic microvascular complications in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2016;59:472–80.
7. Strotmeyer ES, Steenkiste AR, Foley TP, ym. Menstrual cycle differences between women with type 1 diabetes and women without diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:1016–21.
8. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 5. painos. Geneva: World Health Organization 2015.
9. Raskauden ehkäisy. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Gynekologiyhdistyksen ja Suomen Yleislääketieteen Yhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2017 [päivitetty 27.04.2017]. www.kaypahoito.fi.
10. Lawrenson RA, Leydon GM, Williams TJ, ym. Patterns of contraception in UK women with Type 1 diabetes mellitus: a GP database study. *Diabet Med J Br Diabet Assoc* 1999;16:395–9.
11. Kjaer K, Hagen C, Sandø SH, ym. Contraception in women with IDDM. An epidemiological study. *Diabetes Care* 1992;15:1585–90.
12. Sjöberg L, Kaaja R, Gissler M, ym. Termination of pregnancy and sterilisation in women with childhood-onset type 1 diabetes. *Diabetologia* 2017;60:2377–83.
13. Laki raskauden keskeyttämisestä 239/1970. www.finlex.fi.
14. Pohjoismaiset raskaudenkeskeytykset 2015. Helsinki: Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen tilastoraportti 5/2017. www.julkari.fi/handle/10024/132062.
15. Penney GC, Mair G, Pearson DWM, ym. Outcomes of pregnancies in women with type 1 diabetes in Scotland: a national population-based study. *BJOG* 2003;110:315–8.
16. McGrogan A, Snowball J, de Vries CS. Pregnancy losses in women with Type 1 or Type 2 diabetes in the UK: an investigation using primary care records. *Diabet Med J Br Diabet Assoc* 2014;31:357–65.
17. Diabetes care and research in Europe: the Saint Vincent declaration. *Diabet Med J Br Diabet Assoc* 1990;7:360.
18. Colstrup M, Mathiesen ER, Damm P, ym. Pregnancy in women with type 1 diabetes: have the goals of St. Vincent declaration been met concerning foetal and neonatal complications? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26:1682–6.
19. Insuliiniinpuutosdiabetes. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Sisätautilääkärin yhdistyksen ja Diabetesliiton Lääkäri-neuvoston asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2018 [julkaistu 07.02.2018]. www.kaypahoito.fi.
20. Mills JL, Simpson JL, Driscoll SG, ym. Incidence of spontaneous abortion among normal women and insulin-dependent diabetic women whose pregnancies were identified within 21 days of conception. *N Engl J Med* 1988;319:1617–23.
21. Persson M, Norman M, Hanson U. Obstetric and perinatal outcomes in type 1 diabetic pregnancies: a large, population-based study. *Diabetes Care* 2009;32:2005–9.
22. Klemetti MM, Laivuori H, Tikkanen M, ym. Obstetric and perinatal outcome in type 1 diabetes patients with diabetic nephropathy during 1988–2011. *Diabetologia* 2015;58:678–86.
23. Kitzmiller JL, Block JM, Brown FM, ym. Managing preexisting diabetes for pregnancy: summary of evidence and consensus recommendations for care. *Diabetes Care* 2008;31:1060–79.
24. Kaaja R, Sjöberg L, Hellsted T, ym. Long-term effects of pregnancy on diabetic complications. *Diabet Med J Br Diabet Assoc* 1996;13:165–9.
25. Jonasson JM, Brismar K, Sparén P, ym. Fertility in women with type 1 diabetes: a population-based cohort study in Sweden. *Diabetes Care* 2007;30:2271–6.
26. Holstein A, Patzer O, Tiemann T, ym. Number and sex ratio of children and impact of parental diabetes in individuals with Type 1 diabetes. *Diabet Med J Br Diabet Assoc* 2012;29:1268–71.
27. Sjöberg L, Pitkaniemi J, Haapala L, ym. Fertility in people with childhood-onset type 1 diabetes. *Diabetologia* 2013;56:78–81.
28. Whitworth KW, Baird DD, Stene LC, ym. Fecundability among women with type 1 and type 2 diabetes in the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Diabetologia* 2011;54:516–22.
29. Kjaer K, Hagen C, Sandø SH, ym. Infertility and pregnancy outcome in an unselected group of women with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1412–8.
30. Sjöberg L. Reproductive health in women with childhood-onset type 1 diabetes in Finland. Väitöskirja. Helsingin yliopisto 2018.
31. Rachootin P, Olsen J. Social selection in seeking medical care for reduced fecundity among women in Denmark. *J Epidemiol Community Health* 1981;35:262–4.
32. Harjutsalo V, Lammi N, Karvonen M, ym. Age at onset of type 1 diabetes in parents and recurrence risk in offspring. *Diabetes* 2010;59:210–4.
33. Dorman JS, Steenkiste AR, Foley TP, ym. Menopause in type 1 diabetic women: is it premature? *Diabetes* 2001;50:1857–62.
34. Sjöberg L, Pitkaniemi J, Harjutsalo V, ym. Menopause in women with type 1 diabetes. *Menopause* 2011;18:158–63.
35. Gong D, Sun J, Zhou Y, ym. Early age at natural menopause and risk of cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective observational studies. *Int J Cardiol* 2016;203:115–9.
36. Shah VN, Shah CS, Snell-Bergeon JK. Type 1 diabetes and risk of fracture: meta-analysis and review of the literature. *Diabet Med J Br Diabet Assoc* 2015;32:1134–42.
37. Klemetti MM, Laivuori H, Tikkanen M, ym. White's classification and pregnancy outcome in women with type 1 diabetes: a population-based cohort study. *Diabetologia* 2016;59:92–100.