

Tyypin 1 diabetesta sairastavien lasten aineenvaihdunta ja verenpaine

Panu Saarenketo

Tutkielma

Lääketieteen koulutusohjelma

Itä-Suomen yliopisto

Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos/ Lastentaudit

Syyskuu 2017

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO, Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos

Lääketieteen koulutusohjelma

SAARENKETO, PANU: Tyypin 1 diabetesta sairastavien lasten aineenvaihdunta ja verenpaine

Opinnäytetutkielma, 30 sivua

Tutkielman ohjaajat: LT, lastentautien professori Jarmo Jääskeläinen ja LT, lastentautien erikoislääkäri Hanna Huopio

Syyskuu 2017

Avainsanat: tyypin 1 diabetes, aineenvaihdunta, mikrovaskulaarikomplikaatiot, verenpaine, lapset

Tyypin 1 diabetes (T1D) johtuu autoimmuuniprosessin aikaansaamasta haiman insuliinia tuottavien beetasolujen tuhosta ja on yksi yleisimmistä lapsuuden ajan kroonisista sairauksista. Tässä tutkimuksessa selvitettiin aineenvaihdunnallisten poikkeavuuksien ja korkean verenpaineen yleisyyttä sekä haettiin erityisesti tekijöitä, jotka eroaisivat mikrovaskulaarikomplikaatioihin sairastuneiden ja ei-sairastuneiden lasten välillä.

Tutkimusaineistoksi (n=224) valittiin toukokuussa 2014 Kuopion yliopistollisen sairaalan lastendiabetespoliklinikan aktiivisessa hoidossa olevat tyypin 1 diabetesta sairastavat lapset. Aineisto kerättiin potilastietojärjestelmästä ja tutkimuksessa tarkasteltiin sairastumishetken sekä yhden kontrollikäynnin tietoja. Sairastumishetken tiedoista kirjattiin sukupuoli, ikä, glykosyloitunut hemoglobiini sekä mahdollinen ketoasidoosi. Kontrollikäynnin tiedoista kirjattiin ikä, viimeisin hoitomuoto, pituus, paino, verenpaine sekä Tannerin puberteettiaste. Kontrollikäynnin laboratoriotuloksista kirjattiin hemoglobiini, punasolujen keskitilavuus, glykosyloitunut hemoglobiini, tyreotropiini, mikroalbumiini ja rasva-arvot. Lisäksi kirjattiin silmänpohjakuvauksen löydös, muut diagnosoidut sairaudet ja lääkitykset.

Näiden tietojen pohjalta analysoitiin erikseen sukupuolen, mikroalbumiinin ja silmänpohjalöydöksen perusteella jaettujen ryhmien välisiä eroja tutkittavan kontrollin laboratoriotulosten suhteen. Lisäksi tutkittiin verenpaineluokkien jakaumaa näissä ryhmissä sekä vertailtiin tämän tutkimuksen lasten hoitotasapainon keskiarvoa valtakunnalliseen keskiarvoon.

Tutkimustulosten perusteella tämän tutkimuksen lapsilla oli keskimääräisesti huonompi hoitotasapaino verrattuna tuoreeseen valtakunnalliseen tilanteeseen. Kolmasosalla lapsista oli kohonnut verenpaine. Tyttöjen kokonais- ja LDL-kolesteroliarvot olivat suurempia kuin pojilla. Verenpaineet eivät eronneet tyttöjen ja poikien tai mikroalbumiinerityksen ja silmänpohjalöydöksen perusteella jaettujen ryhmien välillä. Kolme neljäsosaa lapsista ei ollut ylipainoisia.

Mikrovaskulaarikomplikaatioihin jo sairastuneiden lasten lukumäärä oli varsin pieni tässä tutkimuksessa, mikä hankaloitti erityisesti mikrovaskulaarikomplikaatioiden ja metabolisten arvojen yhteyksien vertailua. Tämän takia jatkossa samankaltainen tutkimus tulisi toistaa suuremmalle joukolle suomalaisia lapsia.

UNIVERSITY OF EASTERN FINLAND, Faculty of Health Sciences

Medicine

School of Medicine

SAARENKETO, PANU: Metabolism and blood pressure of children with type 1 diabetes

Thesis, 30 pages

Tutors: MD, Professor of pediatrics Jarmo Jääskeläinen and MD, Specialist in pediatrics

Hanna Huopio

September 2017

Key words: type 1 diabetes, metabolism, microvascular complications, blood pressure, children

Type 1 diabetes is an autoimmune disease leading to a destruction of insulin producing beta cells in the pancreas. Type 1 diabetes is one of the most common chronic diseases in childhood. In this study, I investigated the prevalence of metabolic disturbances and elevated blood pressure and studied factors which differ between children with microvascular complications and those without them.

Data were collected in May 2014 from the electronic patient records. Data consisted 224 children who were treated at the Kuopio University Hospital pediatric diabetes outpatient clinic. Information of sex, age, glycosylated hemoglobin and possible ketoacidosis were recorded at the time of diagnosis. Furthermore, records at one annual visit were investigated and information of age, latest treatment, height, weight, blood pressure, Tanner pubertal stage, hemoglobin, mean corpuscular volume, glycosylated hemoglobin, thyreotropin, microalbumin secretion, cholesterol levels, fundusexamination result as well as other diseases and medications were recorded.

These variables were analyzed between groups based on sex, microalbumin secretion and the result of fundus examination. In addition, the distribution of blood pressure classes in these groups was analyzed. Furthermore, mean of the glycosylated hemoglobin level in this study was compared to a recent national study.

Children in this study had higher mean glycosylated hemoglobin than the national reference. One third had elevated blood pressure. Girls had higher cholesterol and LDL-cholesterol levels than boys. Blood pressure levels were similar between girls and boys and between groups based on microalbumin secretion and the result of fundus examination. Three quarters of the children were not overweight.

The number of children with microvascular complications was low in this study. Therefore, it was difficult to study the association between metabolic factors and microvascular complications. Therefore, this should be studied in a larger sample of Finnish children.

Sisällys

1. TEOREETTINEN TAUSTA.....	5
1.1 Tyypin 1 diabeteksen etiologia.....	5
1.2 Tyypin 1 diabeteksen epidemiologia.....	7
1.3 Tyypin 1 diabeteksen kliininen kuva.....	8
1.4 Tyypin 1 diabeteksen hoito.....	9
1.5 Diabeteksen komplikaatiot.....	10
1.6 Komplikaatioiden riskitekijät.....	12
1.7 Lapsuusiän vaikutukset komplikaatioiden syntyyn.....	13
2. AINEISTO JA MENETELMÄT.....	14
3. TULOKSET.....	16
4. POHDINTA.....	23
LÄHTEET.....	27

1. TEOREETTINEN TAUSTA

1.1 Tyypin 1 diabeteksen etiologia

Tyypin 1 diabetes (T1D) johtuu autoimmuuniprosessin aikaansaamasta haiman insuliinia tuottavien beetasolujen tuhosta (1). Vaikka autoimmuuniprosessin laukaisevia tekijöitä ei vielä varmuudella tiedetä, ajatellaan niin ympäristö- kuin geneettisten tekijöiden vaikuttavan tyypin 1 diabeteksen syntyyn (2).

Autoimmuunidiabeteksessa todetaan kliinisesti mittaamalla haiman beetasolujen antigeeneja vastaan muodostuvia autovasta-aineita (3). Yli 90%:lla vasta diagnosoiduista tyypin 1 diabeetikoista on yhtä tai useampaa seuraavista autovasta-aineista todettavissa taudin puhkeamishetkellä (4): insulin autoantibody (IAA), glutamic acid decarboxylase (GADA), insulinoma-associated autoantigen 2 (IA2A) ja zinc transporter 8 (ZnT8A) (3). Koko väestöstä 0,5% ja tyypin 1 diabeetikkojen sukulaisista 3-4% on autovasta-ainepositiivisia (5). Näitä neljää autovasta-ainetta voidaan käyttää tyypin 1 diabeteksen sairastumisriskin arvioimisessa (4). Etenkin usean autovasta-aineen esiintyminen samanaikaisesti nostaa merkittävästi riskiä sairastua tyypin 1 diabetekseen. Esimerkiksi DPT-1 (Diabetes Prevention Trial – Type 1) tutkimuksessa viiden vuoden sisällä riski sairastua tyypin 1 diabetekseen oli yhden autovasta-aineen omaavilla henkilöillä 20-25%, kahden vasta-aineen omaavilla 50-60% , kolmen vasta-aineen omaavilla 70% ja neljän vasta-aineen omaavilla lähes 80% (6).

T1DM geneettinen etiologia on kompleksi (2). Voimakas geenien vaikutus näkyy esimerkiksi siinä, että diabetekseen sairastuneen henkilön identtinen kaksonen sairastuu 65% todennäköisyydellä diabetekseen 60-vuotiaaksi mennessä (7). Lisäksi, lapsilla joiden perheessä on tyypin 1 diabeetikko, riski sairastua diabetekseen on 5% 20 ikävuoteen mennessä, kun taas lapsella, jonka perheessä ei ole diabetesta, vastaava riski on 0.3% (2). Tästä huolimatta suurimmalla osalla (>90%) tyypin 1 diabeetikoista ei ole ensimmäisen asteen sukulaista, jolla olisi diabetes (8).

Tähän mennessä on löydetty ainakin 40 eri geenialuetta, joiden tiedetään vaikuttavan tyypin 1 diabeteksen sairastumisalttiuteen (1). Human leukocyte antigen (HLA) alueen kromosomissa 6 on arveltu selittävän noin puolet geneettisestä alttiudesta. Eri HLA-

tyypeistä HLA luokan II geeneillä on osoitettu olevan suurin yhteys tyypin 1 diabeteksen kanssa. Näissä geeneissä haplotyyppit DRB1*0401-DQB1*0302 ja DRB1*0301-DQB1*0201 aiheuttavat suurimman alttiuden diabetekselle, kun taas haplotyyppit DRB1*1501 ja DQA1*0102-DQB1*0602 näyttävät antavan suojaa diabetekseen sairastumiselle (9). HLA II-luokan geenien lisäksi HLA I-luokan geenien on todettu vaikuttavan diabeteksen riskiin (10). Myös monet muut ei-HLA-alueen geenit vaikuttavat diabeteksen geneettiseen riskiin vaikkakin pienemmin vaikutuksin. Näitä ovat insuliinia koodaavan geenin polymorfinen alue *INS VNTR*, *PTPN22* (proteiin tyrosine phosphatase, non-receptor type 22), *CTLA4* (cytotoxic T lymphocyte associated-4) ja *IL2R4* (Interleukin-2 receptor alfa) (1).

Geenien lisäksi lukuisten eri ympäristötekijöiden on esitetty vaikuttavan diabeteksen ilmaantumiseen. Tällaisia tekijöitä ovat esimerkiksi vauvojen ja nuorten lasten ruokavalio, D-vitamiini ja etenkin virukset (1). Virusten etiologista roolia on tutkittu pitkään diabeteksen ilmaantumisen kausittaisen vaihtelun takia. Useiden eri virusinfektioiden on ajateltu vaikuttavan suorasti tuhoamalla tai immuunijärjestelmän kautta haiman beetasolujen tuhoon. Vaikka virusten yhteys diabetekseen on monissa tutkimuksissa ollut heikko tai näiden tutkimusten tulokset eivät ole olleet toistettavia (11), on esimerkiksi DAISY (Diabetes and autoimmunity study in the young) -tutkimuksessa todettu, että pysyvästi autovasta-aine positiivisilla tutkittavilla enterovirusinfektio kiihdytti diabeteksen kehittymistä (12). D-vitamiini vaikuttaa immuunijärjestelmään ja tämän takia on ajateltu, että se voisi vaikuttaa myös autoimmuuniprosessin kehittymiseen diabeteksessä (13). Pohjois-Suomen vuoden 1966 syntymäkohortissa tutkittiin D-vitamiinilisän vaikutusta diabeteksen riskiin. Tutkimuksen mukaan D-vitamiinilisä oli yhteydessä pienentyneeseen diabeteksen ilmaantuvuuteen(14). DIPP-tutkimuksessa (type 1 Diabetes Prediction and Prevention Study in Finland) seurattiin vuosina 1994-2004 syntyneiden lasten seerumin D-vitamiinipitoisuuksia ja arvioitiin, onko pitoisuuksissa eroa diabetekseen sairastuvien ja terveiden lasten välillä. Tulosten perusteella D-vitamiinipitoisuus ei eronnut näiden ryhmien välillä, joten tämän tutkimuksen loppupäätelmä oli, että seerumin D-vitamiinipitoisuus ei vaikuta diabeteksen kehittymiseen Suomessa. (15)

Lehmänmaidon on myös ehdotettu olevan diabetesta aiheuttava tekijä. Tutkimustulokset lehmänmaidon ja diabeteksen välisestä yhteydestä ovat kuitenkin olleet jokseenkin

ristiriitaisia (11). Vuosina 2002-2007 15 eri maassa syntyneillä geneettisen riskin omaavilla lapsella arvioitiin lehmänmaidon yhteyttä diabeteksen kehittymiseen. Tutkimuksessa puolet lapsista sai perinteistä lehmänmaitoa ja puolet maitoa, josta kaseiini-proteiinit oli hydrolysoitu. Ryhmien välillä ei ollut merkittävää eroa diabeteksen kehittämisessä. (16)

Suurin osa diabeteksen histopatologisia muutoksia käsittelevistä tutkimuksista perustuu diabeteksen diagnosoinnin aikoihin tai sen lähiaikoina kuolleiden ihmisten haimoista otettuihin koepaloihin ja niiden analysointiin. Näiden tutkimusten pohjalta on esitetty, että äskettäin diabetesdiagnoosin saaneilla ihmisillä 70%:ssa haiman saarekkeista ei ollut enää insuliinia tuottavia beetasoluja ja noin 20%:ssa insuliinia tuottavista saarekkeista löytyi tulehdussoluja, kun taas vain 1%:ssa ei-insuliinia tuottavista saarekkeista löytyi tulehdussoluja. Vaikka usein sanotaan, että diabeteksen oireet ilmestyvät kun 90-95% haiman beetasoluista on tuhoutunut, on myös mahdollista, että diabetes diagnosoidaan jo silloin kun vasta 2/3 insuliinia tuottavista saarekkeista on tuhoutunut (1). Potilailla, jotka ovat sairastaneet diabetesta yli viisi vuotta, jäljellä olevissa haiman saarekkeissa löytyy normaalisti toimivia haiman muita hormoneja kuten glukagonia, somatostatinia ja haiman polypeptidiä tuottavia soluja. Näin ollen siis tulehdus haiman saarekkeissa aiheuttaa selektiivisesti vain beetasolujen tuhon. Tässä tulehdussolukossa CD8+ T-solut ovat vallitsevassa osassa ja lisäksi sieltä löytyy myös makrofageja (CD68+), CD4+ T-soluja, B lymfosyyttejä (CD20+) ja plasmakosoluja (CD138+). (17)

1.2 Tyypin 1 diabeteksen epidemiologia

Vaikka tyypin 1 diabetekseen voidaan sairastua missä iässä tahansa, on se kuitenkin yksi yleisimmistä lapsuuden ajan kroonisista sairauksista (1). Tautiin on sairastuttu erityisesti 5-7 vuoden iässä sekä murrosiässä tai sen lähellä (18), vaikka viime vuosina sairastumisikähuiput ovat tasoittuneet (Mikael Knip, henkilökohtainen tiedonanto). Vaikka useimmat autoimmuunisairaudet ovat yleisempiä naisilla, on diabetes hieman yleisempi pojilla ja miehillä (male/female ratio 1.8) (19).

Esiintymistiheys vaihtelee myös vuodenajan sekä syntymäkuukauden mukaan. Enemmän uusia tapauksia diagnosoidaan syksyllä ja talvella (1), ja kevään aikana syntyneillä lapsilla on huomattu olevan suurempi riski sairastua diabetekseen (20).

Diabeteksen esiintymistiheys ja yleisyys vaihtelee huomattavasti maailmanlaajuisesti (21). Suomessa on maailman suurin ilmaantuvuus, vuonna 2005 >60 uutta tapausta 100 000 ihmistä kohden (18), kun taas ikävakiointu kokonaisilmaantuvuus Kiinassa ja Venezuelassa on ollut vuosina 1990-1999 0.1 uutta tapausta 100 000 ihmistä kohden (22).

Diabeteksen ilmaantuvuus on ollut nousussa jo pitkään, mikä tulee ilmi esimerkiksi 20:n EURODIAB-yksikön vuosina 1989-2003 keräämästä aineistosta. Kaikissa paitsi kahdessa näistä yksiköissä kasvu ilmaantuvuudessa oli merkittävä. Esimerkiksi keskimääräinen vuosittainen ilmaantumisen kasvu oli Suomessa 2.7%, Saksassa 4.7% ja Puolassa 9.3%. (23)

1.3 Tyypin 1 diabeteksen kliininen kuva

Lasten ja nuorten diabeteksen ensioireita ovat yleisimmin juomisen ja virtsaamisen lisääntyminen, väsymys sekä laihtuminen. Veren glukoosipitoisuus nousee insuliinin puuttuessa, jolloin munuaisfunktion ylittyessä sokeria alkaa erittymään virtsaan. Virtsamäärä lisääntyy, koska glukoosi on osmoottisesti aktiivinen aine, jolloin se vetää vettä mukanaan elimistöstä. Lisäksi verensokerin ollessa koholla, plasman osmolaliteetti nousee, mikä taas aiheuttaa kuivumaa ja janontunnetta. (24)

Insuliinin puuttuessa glukoosi ei siirry verenkierrosta soluihin, jolloin elimistö ei pysty käyttämään glukoosia energiana. Tämän takia ihminen tuntee itsensä väsyneeksi ja samalla elimistö alkaa hajottamaan rasva- ja lihaskudosta energiana käytettäväksi, mikä johtaa painon laskuun. (25)

Diabeteksen diagnosoinnin kulmakivenä on ollut jo vuosikymmeniä veren glukoosipitoisuuden mittaus (26). Diagnostiset kriteerit diabetekselle ovat plasmasta mitattu glukoosin paastoarvo (FPG) vähintään 7.0 mmol/l ja sokerirasituskokeessa (lapsille 1.75g/kg p.o. glukoosia) kahden tunnin plasman glukoosipitoisuus (2HPG) 11.1 mmol/l tai enemmän. Myöskin milloin tahansa mitattu plasman glukoosipitoisuus 11.1mmol tai enemmän yhdessä perinteisten hyperglykemian oireiden (janon tunne, suuret virtsamäärät) kanssa on diagnostinen diabetekselle (27).

Glykosyloitunut hemoglobiini (HbA1c) on laajalti käytetty veren sokeripitoisuutta kuvaava markkeri, joka heijastelee keskimääräistä veren sokeripitoisuutta 2-3 kuukauden ajalta(27). IEC (International Expert Committee) tutki laajalti HbA1c:n soveltuvuutta käytettäväksi

diabeteksen diagnosoinnissa. Tutkimuksen tulosten perusteella HbA1c:n mittaaminen on vähintään yhtä luotettava ja käyttökelpoinen diabeteksen diagnosoinnissa kuin FPG ja 2HPG. HbA1c:n viiteraja on 6.5% tai enemmän (26).

Diabeteksen eri muotojen erottaminen toisistaan on tärkeää hoidon suunnittelun kannalta. Diabetekseen liittyvien autovasta-aineiden (GADA, IA2A, IAA ja ZnT8A) esiintyminen yleensä varmistaa diagnoosin tyypin 1 diabetekseksi. Mikäli autovasta-aineita ei todeta, saattaa kyseessä olla MODY- tai tyypin 2 diabetes. Lapsilla, jotka sairastuvat alle kuuden kuukauden vanhoina diabetekseen, tyypin 1 autoimmuuni diabetes on harvinainen. Näin ollen heillä tulisi määrittää diabeteksen tyyppi geenitestin avulla. (28) Tyypin 2 diabeteksen mahdollisuus tulee huomioida lapsen diabeteksen tyyppiä mietittäessä, mikäli autovasta-aineita ei todeta, lapsi on ylipainoinen tai lihava, yli 10-vuotias, lapsen suvussa on paljon tyypin 2 diabetesta, lapsi kuuluu suuren riskin etniseen ryhmään tai veren C-peptidi pitoisuus on koholla. (29)

1.4 Tyypin 1 diabeteksen hoito

Diabeteksen diagnosoinnin jälkeen insuliinihoito on aloitettava mahdollisimman nopeasti. Hoidon nopean aloituksen tarkoituksena on ennaltaehkäistä ja korjata elimistön metabolista epätasapainotilaa ja ketoasidoosia (veren pH < 7.30) (30). Ketoasidoosissa hoidon perustana on neste- ja insuliinikorvaushoito, joiden tavoitteena on korjata kuivuma, asidoosi ja ketoosi, hitaasti korjata hyperosmolaliteetti sekä palauttaa verensokeri lähelle normaalia (31).

Jos ketoasidoosia ei ole tai se on hoidettu, lapselle suunnitellaan insuliinihoito, joka on lapsen iän, kypsyys- ja yksilöllisten tarpeiden mukainen. Insuliinihoito on tällä hetkellä yleensä monipistos- tai pumppuhoito. Monipistoshoidossa pitkävaikutteinen perusinsuliini pitää huolta insuliinin perustarpeesta ja pikainsuliini vastaa taas suuremman insuliinipitoisuuden tarpeesta aterioiden yhteydessä. Pumppuhoidossa pumppu annostelee insuliinia ennalta ohjelmoidun perustarpeen mukaan ja aterioiden yhteydessä potilas lisää pumpusta insuliiniboluksia hiilihydraattimäärän ja verensokeritason perusteella. (30)

Verensokerin mittaaminen kotona on erityisen tärkeä työkalu diabeteksen hoidossa. Kotona mitattujen verensokeriarvojen avulla arvioidaan insuliinin tarvetta sekä

hoitotasapainoa. Verensokerin mittaaminen kotona pienentää myös hypoglykemian ja ketoasidoosin riskiä. Hoitotasapainoa arvioidaan myös mittaamalla glykosyloitunutta hemoglobiinia (HbA1c). Kaikille lapsidiabeetikoille HbA1c:n tavoitearvo on alle 7.5%. Verensokerin arvioimiseen on myös kehitetty laitteita, jotka mittaavat ihonalaiskudoksen sokeripitoisuutta jatkuvasti. Näiden laitteiden on ajateltu olevan hyödyllisiä etenkin sellaisille potilaille, joilla on jatkuvia hypoglykemia-aiheutumia. (32)

Diabeteksen hoidon tavoitteena on taata lapsen päivittäinen hyvin vointi, turvata lapsen normaali kasvu ja kehitys sekä hidastaa diabeteksen komplikaatioiden kehittymistä. (25)

1.5 Diabeteksen komplikaatiot

Diabeteksen vaskulaarikomplikaatiot jaetaan mikro- ja makrovaskulaarikomplikaatioihin. Mikrovasculaarikomplikaatioita ovat retinopatia, nefropatia ja neuropatia, ja makrovaskulaarikomplikaatioita ovat sepelvaltimotauti, perifeerinen valtimosairaus ja aivohalvaus. (33)

Retinopatia

Retinopatian kehittyminen jaetaan kolmeen vaiheeseen: taustaretinopatia (ei-proliferatiivinen retinopatia), proliferatiivinen retinopatia ja diabeettinen makulopatia. Retinopatian mahdollista kehittymistä suositellaan seurattavan silmänpohjien kuvauksella vuosittain 10 vuoden iästä alkaen. Mikäli murrosikä alkaa ennen 10 vuoden ikää, aloitetaan seuranta jo tuolloin. Taustaretinopatiassa nähdään silmänpohjien kuvauksessa mikroaneurysmia, retinaalista verenvuotoa, kovia exudaatteja (proteiineja ja lipidejä), mikroinfarkteja ja intraretinaalisia mikrovasculaarisia epämuodostumia. Näiden löydösten määrän perusteella taustaretinopatia jaetaan lievään, kohtalaiseen ja vakavaan luokkaan. Lievä ja kohtalainen taustaretinopatia eivät uhkaa näköä ja eivät aina etene proliferatiiviseksi retinopatiaksi. Näin ollen ne eivät vielä vaadi hoitoa vaan seurantaa. Proliferatiivisen retinopatian tunnusmerkkejä ovat retinan suonien uudismuodostus. Nämä suonet voivat rikkoutua ja vuotaa lasiaiseen tai retinaan, jolloin näkökyky on uhattuna. Diabeettisessa makulopatiassa vähenee suonien joustavuus ja muodostuu mikroaneurysmia, mikä aiheuttaa exudaatin määrän kasvun ja turvotusta retinan keskustassa. Makulopatia on näköä uhkaava mutta lapsilta sitä löytyy erittäin

harvoin. Vakavaa taustaretinopatiaa, proliferatiivista retinopatiaa voidaan hoitaa laserhoidolla. Laserhoitoa voidaan käyttää myös makulopatiassa vuotavien mikroaneurysmien hoitoon, mikäli fovean muutoksia ja näön heikkenemistä ei ole vielä tapahtunut. Jos fovean alueella huomataan muutoksia ja näkö on heikentynyt, voidaan makulopatiaa yrittää hoitaa VEGF-terapialla (intraocular anti-vascular endothelial growth factor therapy). (33)

Nefropatia

Diabeettisella nefropatialla tarkoitetaan tilaa, jossa potilaalla on pysyvä proteinuria $>500\text{mg}/24\text{h}$ tai albuminuria $>300\text{mg}/24\text{h}$. Näillä potilailla on useimmiten myös kohonnut verenpaine sekä pienentynyt glomerulussuosdos (GFR). Varsinaista nefropatiaa edeltää kaksi vaihetta: varhainen mikroalbuminuria (cU-alb $>7.5\mu\text{g}/\text{min}$) ja mikroalbuminuria (cU-alb $>20\mu\text{g}/\text{min}$ tai aamun ensimmäisestä virtsasta mitattu U-alb $>30\text{mg}/\text{l}$ tai U-alb/krea $>3.5/2.5\text{ mg}/\text{mmol}$ tytöt/pojat). (34) Nefropatian kehittymistä suositellaan seurattavan samalla tapaa kuin retinopatian kehittymistä, 10 vuoden iästä tai murrosiän alusta alkaen. Seurannassa suositellaan mitattavan joko virtsan albumiini – kreatiini suhdetta tai aamun ensivirtsan albumiinipitoisuutta. (33)

Neuropatia

Diabeettinen neuropatia voi vaikuttaa sekä somaattiseen että autonomiseen hermostoon. Somaattisen hermoston neuropatiat jaetaan paikallisiin sekä yleistyneisiin neuropatioihin (35). Paikallisiin neuropatioihin kuuluvat mononeuropatiat, joita ovat rannekanavaoireyhtymä, peroneushermon pareesi, kolmannen aivohermon halvaus sekä proksimaalisten hermojen tilat kuten diabeettinen amyotrofia. Sensomotorinen polyneuropatia on yleisin diabeteksen yleistyneistä neuropatioista ja se aiheuttaa motorisen, sensorisen sekä autonomisen hermoston perifeeristen hermosyiden tuhoa. Sensomotorinen polyneuropatia alkaa yleensä tuntopuutoksilla, joita seuraa myöhemmin motoristen toimintojen heikkeneminen. Autonominen neuropatia voi aiheuttaa posturaalista hypotensiota, pahoinvointia, ripulia, virtsaamisen ongelmia, impotenssia, epänormaalia hikoilua, valorefleksien huononemista ja retrogradista ejakulaatiota. Neuropatian seurannassa potilaalta kysytään raajojen puutuneisuutta, kipuja, pistelyä tai

polttelua. Statuksessa kiinnitetään huomiota nilkkojen reflekseihin ja perifeerisiin tuntupuutoksiin, joita testataan esimerkiksi monofilamenttikokeella. (33)

1.6 Komplikaatioiden riskitekijät

Diabeteksen komplikaatioiden syntyyn vaikuttavia tekijöitä on useita. Näistä tekijöistä hoitotasapaino, verenpaine, veren rasva-arvot, ruokavalio ja tupakointi ovat sellaisia joihin voidaan hyvällä hoidolla vaikuttaa. Tekijöitä, joihin ei voida vaikuttaa, ovat diabeteksen kesto, murrosikä, geenit sekä luontaiset tekijät. (36)

Hyperglykemia on kaikkien diabeteksen komplikaatioiden riskitekijä. DCCT-tutkimuksessa (The Diabetes Control and Complications Trial) vertailtiin intensiivihoidon ja perinteisen hoidon vaikutuksia verensokeriarvoihin ja komplikaatioiden esiintyvyyteen. Intensiivihoidon saaneiden lasten HbA1c keskiarvo oli noin 7% kun taas perinteisen hoidon saaneilla lapsilla vastaava oli noin 9%. Intensiivihoidon saaneilla lapsilla kuuden vuoden seurannassa retinopatian riski pieneni 76%, albuminurian riski pieneni 56% ja neuropatian riski 57% viiden vuoden seurannassa verrattuna perinteisen hoidon saaneisiin lapsiin. Lisäksi intensiivihoido pienensi makrovaskulaarikomplikaatioiden riskiä 41%. (37)

Kohonnut verenpaine on retinopatian, nefropatian ja makrovaskulaari-komplikaatioiden riskitekijä (33). Australiassa tehdyssä tutkimuksessa retinopatian riski oli diabeteksen kestänyä kymmenen vuotta 58% niillä, joiden systolinen verenpaine oli suurempi tai yhtä suuri kuin 90. persentiili sukupuolen ja iän mukaan, kun taas heillä joiden systolinen verenpaine oli alle 90. persentiilin, vastaava riski oli 35%. Kohonnut diastolinen verenpaine aiheutti myöskin samanlaisen retinopatian riskin nousun. (38) Tehokas kohonneen verenpaineen hoito hidastaa nefropatian kehittymistä munuaisten vajaatoiminnaksi (33). Aikuisilla ACE-estäjät ja ATR-salpaajat vähentävät mikroalbuminurian kehittymistä makroalbuminuriaksi ja nostavat mikroalbuminurian palautumisen todennäköisyyttä normoalbuminuriaksi 3-4 kertaisesti (39). Lapsilla ja nuorilla kohonneen verenpaineen hoitoon suositellaan käytettäväksi ACE-estäjiä (33).

Dyslipidemia on riskitekijä erityisesti makrovaskulaarikomplikaatioille, mutta samalla se myös vaikuttaa mikrovaskulaarikomplikaatioista ainakin retinopatian ja nefropatian kehittymisiin. Rasva-arvoja suositellaan tarkastettavan viiden vuoden välein. (33)

D-vitamiinin puutos on osoitettu olevan yhteydessä kohonneeseen retinopatian riskiin. Australiassa tutkittiin vuosina 2009-2010 8-20 vuotiaiden D-vitamiinipitoisuuksien yhteyttä retinopatian kanssa. Tutkittavilla, joilla oli D-vitamiinin puutostila, retinopatiaa esiintyi 18%:lla kun taas tutkittavilla, joilla ei ollut puutosta D-vitamiinista, retinopatiaa esiintyi 9%:lla. (40)

1.7 Lapsuusiän vaikutukset komplikaatioiden syntyyn

Sairastumisikä vaikuttaa komplikaatioiden syntyyn. Potilailla, jotka sairastuvat nuorempina diabetekseen, erityisesti ennen 10 ikävuotta, esiintyy vähemmän komplikaatioita ja ne ilmaantuvat myöhemmin kuin vanhempana sairastuneilla. (41)

Diabeteksen sairastaminen murrosiän aikana nostaa komplikaatioiden riskiä(42).

Suomessa tehdyssä tutkimuksessa arvioitiin murrosiän ja diabetekseen sairastumisiän vaikutuksia komplikaatioiden syntyyn. Tutkimuksen tulosten perusteella murrosikä alkoi keskimäärin myöhemmin niillä tutkittavilla, jotka olivat sairastuneet diabetekseen aikaisemmin. Myöhästynyt murrosiän alkaminen oli taas yhteydessä kohonneeseen nefropatian ja retinopatian riskiin. (43)

Kliinisesti havaittavat makrovaskulaarikomplikaatiot ovat harvinaisia lapsuusiällä, mutta on mahdollista että varsinaisia makrovaskulaari-komplikaatioita edeltävät rakenteelliset ja toiminnalliset muutokset ateroskleroosin muodossa ilmaantuvat jo muutaman vuoden diabeteksen keston jälkeen. (33)

2. Aineisto ja menetelmät

Tutkimusaineistoksi valittiin toukokuussa 2014 Kuopion yliopistollisen sairaalan lastentautien diabetespoliklinikan aktiivisessa hoidossa olevat tyypin 1 diabetesta sairastavat lapset. Aineisto kerättiin potilastietojärjestelmästä ja tutkimuksessa tarkasteltiin näiden lasten diabetekseen sairastumishetken sekä yhden kontrollikäynnin tietoja, jotka kirjattiin SPSS-ohjelmaan. Tarkasteltavaksi kontrollikäynniksi valittiin viimeisin käynti, jonka yhteydessä oli mitattu veren rasva-arvot. Mikäli tutkittavalla ei oltu vielä tutkittu rasva-arvoja sairastumishetken jälkeen, valittiin viimeisin kontrollikäynti tarkasteluun. Tutkimuksesta jätettiin pois sellaiset lapset, jotka olivat vasta sairastuneet diabetekseen eikä heillä ollut yhtään vuosikontrollikäyntiä. Tutkimukseen valikoitui lopulta 224 lasta, joista 45.1% oli tyttöjä ja 54.9% oli poikia.

Tutkimuksessa sairastumishetken tiedoista kirjattiin sukupuoli, ikä, HbA1c sekä o sairastumishetken mahdollinen ketoasidoosi (veren pH < 7.30). Tutkittavan kontrollikäynnin tiedoista kirjattiin ikä, viimeisin hoitomuoto, pituus, paino, verenpaine sekä Tannerin aste. Kontrollikäynnin laboratoriokokeista kirjattiin hemoglobiini (Hb), punasolujen keskitilavuus (MCV), HbA1c, tyreotropiini (TSH), mikroalbumiini (cU-Alb) ja rasva-arvot. Lisäksi kirjattiin silmänpohjakuvauksen löydös.

Tutkittavan kontrollikäynnin HbA1c:n perusteella määritettiin hoitotasapainoluokka (optimal, suboptimal ja high risk). Hoitotasapainoluokkien raja-arvoina pidettiin HbA1c < 7.5% (optimal), 7.5-9.0% (suboptimal) ja >9.0% (high risk) (32).

Kasvutiedoista laskettiin BMI-SDS, jonka perusteella aineisto jaettiin viiteen painoluokkaan (ei-ylipainoinen, ylipainoinen, lihava, vaikeasti lihava ja sairaalloisen lihava). Työille näiden painoluokkien väliset BMI-SDS raja-arvot olivat 1.16, 2.11, 2.76, 3.24 ja vastaavat poikien raja-arvot olivat 0.78, 1.70, 2.36 ja 2.85 (44).

Verenpaineluokat (normaali verenpaine, high-normal, stage 1 hypertensio ja stage 2 hypertensio) määriteltiin sukupuolen ja iän perusteella suhteutettujen pituuden persentiilien

mukaan. Persentiilien raja-arvot verenpaineluokille olivat <90. (normaali verenpaine), ≥ 90 . ja <95. (high-normal), ≥ 95 . ja <99. (stage 1 hypertensio) ja >99. (stage 2 hypertensio) (45).

Mikroalbumiinierittyksen perusteella aineisto jaettiin kolmeen luokkaan, jotka olivat normoalbuminuria (cU-Alb < 7.5 ug/min), varhainen mikroalbuminuria (cU-Alb 7.5-20 ug/min) ja mikroalbuminuria (cU-Alb > 20 ug/min) (33).

Tutkimuksessa analysoitiin erikseen sukupuolen, mikroalbumiinin ja silmänpohjalöydöksen perusteella jaettujen ryhmien välisiä eroja tutkittavan kontrollin laboratoriotulosten suhteen. Kahden ryhmän välisissä analyyseissä (sukupuoli ja silmänpohjalöydös) käytettiin Student's T -testiä ja kolmen ryhmän analyyseissä (mikroalbumiini) käytettiin Kruskal-Wallis -testiä. Samalla tutkittiin myös verenpaineluokkien jakautumista näiden ryhmien välillä kii-toiseen -testillä. Tutkimuksessa pidettiin p-arvoa merkitsevänä, jos se oli pienempi kuin 0.05.

3. Tulokset

Taulukossa 1 on esitetty tutkimukseen valittujen lasten sairastumishetken perustiedot. Tutkimuksessa poikia oli hieman enemmän kuin tyttöjä. Lasten diagnoosi-ikien mediaani oli 4 vuotta ja pojat olivat keskimäärin tyttöjä hieman nuorempia. Lasten diagnoosihetken HbA1c:n keskiarvo oli 10.6. Ketoasidoosissa diagnoosihetkellä oli vajaa kolmasosa lapsista. (Taulukko 1).

Taulukko 1. Alkutiedot

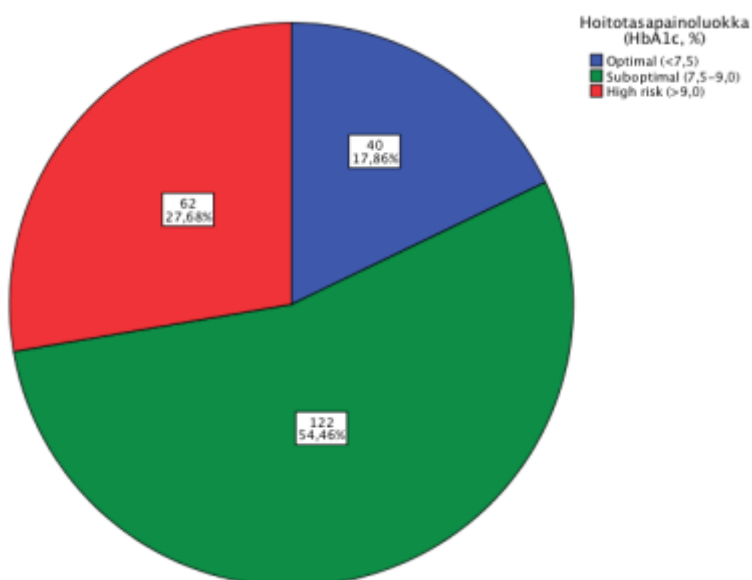
	Tytöt	Pojat	Kaikki
Määrä	101	123	224
Prosenttiosuus (%)	45.1	54.9	100
Ikä diagnosoitaessa v (n=224) ^a	6 (0-15)	4 (0-13)	4 (0-15)
HbA1c diagnosoitaessa % (n=209) ^b	10.7 (10.3-11.2)	10.4 (10.0-10.8)	10.6 (10.3-10.9)
Ketoasidoosi diagnosoitaessa, pH<7.3 (n=214)	27	21	48/166 (29%)

mediaani (vaihteluväli)^a

keskiarvo (95 %:n luottamusväli)^b

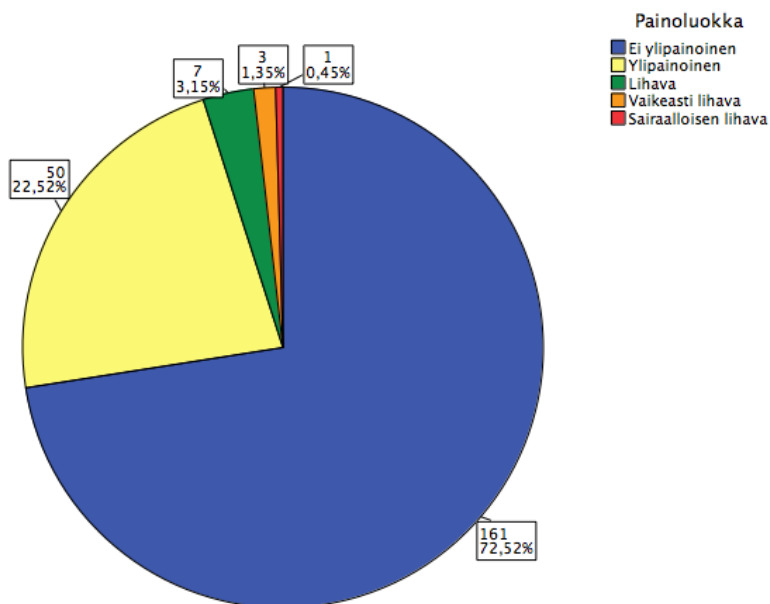
Kuvassa 1 on esitetty lasten jakautuminen kolmeen hoitotasapainoluokkaan tutkimukseen valitun kontrollikäynnin HbA1c-arvon perusteella. Tutkimusaineiston lapsista vain vajaa viideosa kuului optimal-luokkaan, hieman yli puolet kuului suboptimal-luokkaan ja melkein joka kolmas kuului high risk-luokkaan (Kuva 1).

Kuva 1. Hoitotasapaino kolmeen luokkaan jaettuna



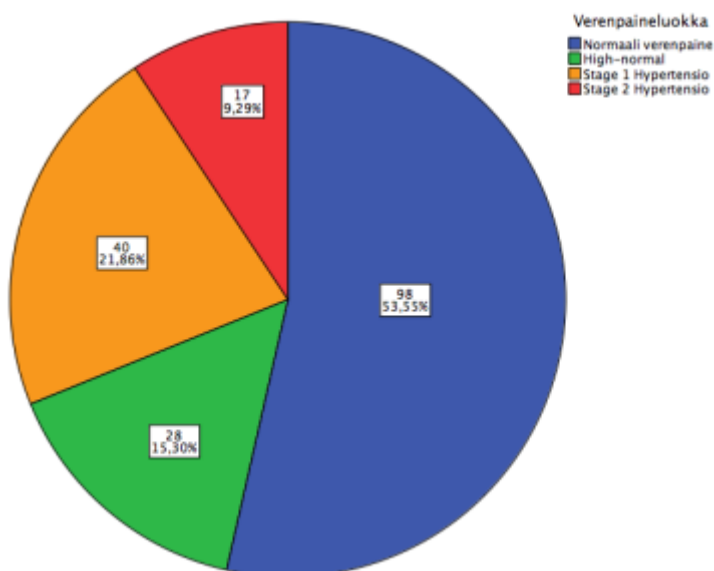
Kuvassa 2 on esitetty lasten jakautuminen viiteen painoluokkaan tutkittavan kontrollin kasvutiedoista lasketun BMI-SDS:n perusteella. Lapsista noin ¼ oli ylipainoisia tai lihavia (Kuva 2).

Kuva 2. Painoluokat kontrollikäynnillä

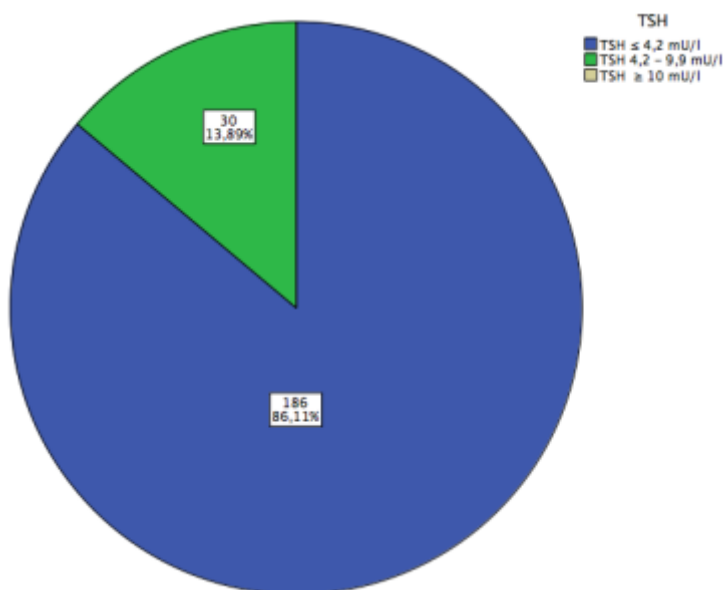


Kuvassa 3 on esitetty lasten jakautuminen neljään verenpaineluokkaan. Hieman yli puolella aineiston lapsista on normaali verenpaine, mutta kolmasosalla lapsista on selkeästi kohonnut verenpaine (Kuva 3).

Kuva 3. Verenpaineluokat kontrollikäynnillä



Kuvassa 4 on esitetty lasten jakautuminen kontrollikäynnillä mitatun tyreotropiinipitoisuuden perusteella kolmeen luokkaan. Noin 86%:lla tyreotropiini oli normaali. Aineiston lapsista yksikään ei ollut tyreotropiinin perusteella hypotyreootinen. Noin 14%:lla lapsista tyreotropiini oli lievästi koholla (Kuvaaja 4).

Kuva 4. Tyreotropiinipitoisuus kontrollikäynnillä

Taulukossa 2 on esitetty laboratoriokokeiden pohjalta tehdyn tyttöjen ja poikien välisen analyysin tulokset. Tyttöjen kokonaiskolesteroli oli merkitsevästi suurempi kuin poikien (p-arvo 0.031). Samaten tyttöjen LDL-kolesteroli on tytöillä tilastollisesti merkitsevästi suurempi poikiin verrattuna (p-arvo 0.042). Veren hemoglobiinipitoisuus on tilastollisesti merkitsevästi suurempi pojilla kuin tytöillä (p-arvo 0.005). Analyysissä on käytetty Student's T -testiä. Analyysiin valittiin vain ne aineiston lapset, joista oli tutkittavassa kontrollissa tutkittu taulukon kaikki laboratoriokokeet. Taulukossa ilmoitetut arvot ovat keskiarvoja ja suluissa on ilmoitettu 95 %:n luottamusväli (Taulukko 2).

Taulukko 2. Tyttöjen ja poikien metabolia

	Tytöt (n=75)	Pojat (n=100)	Kaikki (n=175)	P-arvo
B-Hb (g/l)	133 (131-135)	138 (135-140)	136 (134-137)	0.005
E-MCV (fl)	83.5 (82.6)	83.0 (82.3-83.8)	83.2 (82.6-83.8)	0.385
B-HbA1c (%)	8.5 (8.2-8.7)	8.3 (8.1-8.5)	8.4 (8.2-8.5)	0.410
P-TSH (mU/l)	2.7 (2.3-3.0)	2.6 (2.4-2.8)	2.6 (2.4-2.8)	0.827
fP-Kol (mmol/l)	4.4 (4.3-4.6)	4.2 (4.0-4.4)	4.3 (4.2-4.4)	0.031
fP-Kol-HDL (mmol/l)	1.7 (1.6-1.8)	1.7 (1.6-1.8)	1.7 (1.6-1.8)	0.854
fP-Kol-LDL (mmol/l)	2.5 (2.3-2.6)	2.3 (2.1-2.4)	2.4 (2.3-2.5)	0.042
fP-Trigly (mmol/l)	0.9 (0.8-1.0)	0.8 (0.7-0.9)	0.8 (0.8-0.9)	0.690

B-Hb = Veren hemoglobiini

E-MCV = Punasolujen keskitilavuus

B-HbA1c = Veren glykosyloitunut hemoglobiini

P-TSH = Plasman tyreotropiini
 fP-Kol = Plasman kokonaiskolesteroli
 fP-Kol-HDL = Plasman HDL-kolesteroli
 fP-Kol-LDL = Plasman LDL-kolesteroli
 fP-Trigly = Plasman triglyseridi

Taulukossa 3 on esitetty tyttöjen ja poikien jakautuminen lukumäärällisesti neljään verenpaineluokkaan. Tyttöjen ja poikien jakautumisella eri verenpaineluokkiin ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa (p-arvo 0.793). Analyysissa on käytetty khii-toiseen -testiä (Taulukko 3).

Taulukko 3. Tyttöjen ja poikien verenpaine

		Tyttö	Poika	Kaikki	P-arvo
Verenpaineluokka	Normaali verenpaine	48	50	98	0.793
	High-normal	11	17	28	
	Stage 1 hypertensio	18	22	40	
	Stage 2 hypertensio	7	10	17	
Kaikki		84	99	183	

Taulukossa 4 on esitetty tutkittavan kontrollin laboratoriotulosten pohjalta tehdyn analyysin tulokset mikroalbumiiniarvon perusteella jaettujen kolmen ryhmän välillä. Ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitseviä eroja. Analyysissä on käytetty Kruskal-Wallis -testiä. Analyysiin valittiin vain ne aineiston lapset, joista oli tutkittavassa kontrollissa tutkittu taulukon kaikki laboratoriotulokset. Taulukossa ilmoitetut arvot ovat keskiarvoja ja suluissa on ilmoitettu 95 %:n luottamusväli (Taulukko 4).

Taulukko 4. Mikroalbumiini ja metabolia

	Normoalbuminuria (n=106)	Varhainen mikroalbuminuria (n=5)	Mikroalbuminuria (n=6)	P-arvo
B-Hb (g/l)	137 (135-139)	133 (100-167)	150 (128-172)	0.267
E-MCV (fl)	83.9 (83.2-84.6)	82.0 (72.5-91.5)	80.8 (76.9-84.8)	0.202
B-HbA1c (%)	8.5 (8.3-8.7)	8.2 (7.1-9.4)	8.7 (7.7-9.7)	0.649
P-TSH (mU/l)	2.7 (2.4-2.9)	2.2 (0.7-3.8)	2.4 (1.2-3.6)	0.722
fP-Kol (mmol/l)	4.3 (4.1-4.4)	4.7 (3.2-6.1)	3.9 (3.2-4.5)	0.277
fP-Kol-HDL (mmol/l)	1.7 (1.6-1.8)	1.7 (1.4-2.1)	1.3 (0.8-1.7)	0.097
fP-Kol-LDL (mmol/l)	2.3 (2.2-2.5)	2.7 (1.9-3.4)	2.3 (1.7-2.9)	0.450

fP-Trigly (mmol/l)	0.9 (0.8-1.0)	0.9 (0.5-1.4)	1.2 (0.3-2.1)	0.526
--------------------	---------------	---------------	---------------	-------

B-Hb = Veren hemoglobiini

E-MCV = Punasolujen keskitilavuus

B-HbA1c = Veren glykosyloitunut hemoglobiini

P-TSH = Plasman tyreotropiini

fP-Kol = Plasman kokonaiskolesteroli

fP-Kol-HDL = Plasman HDL-kolesteroli

fP-Kol-LDL = Plasman LDL-kolesteroli

fP-Trigly = Plasman triglyseridi

Taulukossa 5 on esitetty tutkittavan kontrollin mikroalbumiiniarvon perusteella jaettujen kolmen ryhmän lukumäärällinen jakautuminen neljään verenpaineluokkaan.

Mikroalbumiini luokkien jakautuminen eri verenpaineluokkiin ei eronnut tilastollisesti merkitsevästi toisistaan (p-arvo 0.301). Analyysissä on käytetty khii-toiseen -testiä (Taulukko 5).

Taulukko 5. Mikroalbumiini ja verenpaine

		Normoalbuminuria	Varhainen mikroalbuminuria	Mikroalbuminuria	Kaikki	P-arvo
Verenpaineluokka	Normaali verenpaine	59	2	2	63	0.301
	High-normal	12	1	3	16	
	Stage 1 hypertensio	29	2	1	32	
	Stage 2 hypertensio	13	1	1	15	
Kaikki		113	6	7	126	

Taulukossa 6 on esitetty tutkittavan kontrollin laboratoriokokeiden pohjalta tehdyn analyysin tulokset silmänpohjalöydöksen perusteella jaettujen ryhmien välillä. Ryhmien

välillä ei ollut tilastollisesti merkitseviä eroja. Analyysissä on käytetty Student's T -testiä. Analyysiin valittiin vain ne aineiston lapset, joista oli tutkittavassa kontrollissa tutkittu taulukon kaikki laboratoriokokeet. Taulukossa ilmoitetut arvot ovat keskiarvoja ja suluissa on ilmoitettu 95 %:n luottamusväli (Taulukko 6).

Taulukko 6. Silmämöhljälöydös ja metabolia

	Taustaretinopatia todettu (n=21)	Ei taustaretinopatiaa (n=141)	P-arvo
B-Hb (g/l)	140 (134-146)	137 (134-138)	0.178
E-MCV (fl)	83.4 (81.5-85.2)	83.9 (83.2-84.6)	0.583
B-HbA1c (%)	8.5 (7.9-9.1)	8.5 (8.3-8.7)	0.841
P-TSH (mU/l)	2.6 (1.8-3.4)	2.7 (2.4-2.9)	0.863
fP-Kol (mmol/l)	4.0 (3.7-4.4)	4.3 (4.2-4.5)	0.122
fP-Kol-HDL (mmol/l)	1.7 (1.5-2.0)	1.7 (1.6-1.8)	0.936
fP-Kol-LDL (mmol/l)	2.1 (1.8-2.4)	2.4 (2.3-2.5)	0.081
fP-Trigly (mmol/l)	0.9 (0.6-1.1)	0.9 (0.8-0.9)	0.978

B-Hb = Veren hemoglobiini

E-MCV = Punasolujen keskitilavuus

B-HbA1c = Veren glykosyloitunut hemoglobiini

P-TSH = Plasman tyreotropiini

fP-Kol = Plasman kokonaiskolesteroli

fP-Kol-HDL = Plasman HDL-kolesteroli

fP-Kol-LDL = Plasman LDL-kolesteroli

fP-Trigly = Plasman triglyseridi

Taulukossa 7 on esitetty silmämöhljälöydöksen perusteella jaettujen ryhmien lukumäärällinen jakautuminen neljään verensäpaineeluokkaan. Verensäpaineeluokkiin jakautuminen ei eronnut tilastollisesti merkitsevästi näiden ryhmien välillä (p-arvo 0.245). Analyysissä on käytetty khii-toiseen -testiä (Taulukko 7).

Taulukko 7. Silmämöhljälöydös ja verensäpaine

		Taustaretinopatia todettu	Ei taustaretinopatiaa	Kaikki	P-arvo
Verensäpaine- luokka	Normaali verensäpaine	10	69	79	

	High-normal	1	19	20	0.245
	Stage 1 hypertensio	4	29	33	
	Stage 2 hypertensio	4	10	13	
Kaikki		19	127	146	

4. Pohdinta

Tutkimukseen valituista lapsista 29% oli ketoasidoosissa diagnosointihetkellä. Kontrollikäynnin HbA1c:n perusteella vain noin 18% lapsista oli optimaalisessa hoitotasapainossa ja samalla noin 28% lapsista oli korkean riskin hoitotasapainossa. Kolmasosalla lapsista oli kohonnut verenpaine. Tyttöjen kokonais- ja LDL-kolesteroliarvot olivat tilastollisesti merkitsevästi suurempia kuin pojilla. Verenpaineet eivät eronneet tilastollisesti merkitsevästi tyttöjen ja poikien tai mikroalbumiinin ja silmänpohjalöydöksen perusteella jaettujen ryhmien välillä. Kolme neljäsosaa lapsista ei ollut ylipainoisia.

Tutkimuksessa poikien veren hemoglobiinin keskiarvo merkitsevästi suurempi kuin tyttöjen. Tämä selittyy sukupuolten välisellä erolla testosteronipitoisuudessa. Mikroalbumiini luokkien välillä oli selkeästi nähtävät erot hemoglobiinipitoisuudessa,

mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä, koska lasten määrät varhaisen mikroalbuminurian ja mikroalbuminurian luokissa olivat pienet. Mikroalbuminuristen lasten korkeampi hemoglobiinipitoisuuden keskiarvo selittynee sillä, että mikroalbuminurisista lapsista 4/6 on poikia. Lapsilla, joilla on varhainen mikroalbuminuria, hemoglobiini oli matalampi (133 g/l), minkä selittää se, että varhaisen mikroalbuminurian luokasta tyttöjä oli neljä viidestä. Punasolujen keskitilavuus on hyvin samankaltainen kaikkien tutkimuksessa analysoitujen ryhmien välillä, eikä näissä ole tilastollisesti merkitseviä eroja.

Kesällä 2014 kerätyn tutkimusaineiston lasten viimeisimmän kontrollikäynnin HbA1c-pitoisuuden keskiarvo oli 8.4%. Joulukuussa 2016 diabetesliiton suorittamassa laajassa kyselyssä, johon osallistui 23 yksikköä (3484 lasta), suomalaisten lasten HbA1c-pitoisuuden keskiarvo oli 8.19%. Tämän tutkimuksen lasten hoitotasapaino oli siis hieman huonompi kuin valtakunnallinen keskiarvo. Samassa kyselyssä 33%:lla lapsista HbA1c oli tavoitetasolla (alle 58 mmol/mol eli 7.46%). Tässä tutkimuksessa noin 18%:lla lapsista HbA1c oli alle 7.5%, joten hoitotasapainotavoite toteutui tämän tutkimuksen lapsilla huonommin. Korkean riskin hoitotasapaino (HbA1c > 9.0%) oli tässä tutkimuksessa noin 28%:lla lapsista. Tämä prosenttiosuus on myös huonompi verrattuna diabetesliiton kyselyn tuloksiin, jossa noin 28%:lla lapsista HbA1c oli yli 70 mmol/mol eli 8.55%. Tässä tutkimuksessa HbA1c ei eronnut tilastollisesti merkitsevästi tyttöjen ja poikien tai mikroalbumiinin ja silmänpohjalöydöksen perusteella jaettujen ryhmien välillä.

Tutkimukseen osallistuneista lapsista yhdeksällä (4%) oli diagnosoitu hypotyreoosi ja heillä oli käytössä Thyroxin-lääkitys. Aiempien tutkimusten mukaan 4-18%:lla tyypin 1 diabetesta sairastavista diagnosoidaan hypotyreoosi ja 40-55% subkliininen hypotyreoosi (46). Tutkimukseen osallistuneilla lapsilla hypotyreoosidiagnoosien määrä on siis vielä varsin alhainen, mutta tulee todennäköisesti kasvamaan seurannassa. TSH oli lievästi koholla noin 14%:lla tutkimuksen lapsista, mikä on myös alhainen määrä.

Tyttöjen ja poikien välisessä analyysissä nähtiin, että tytöillä oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi kokonais- ja LDL-kolesterolipitoisuus. Triglyseridipitoisuudet olivat tytöillä myös hieman korkeammat poikiin verrattuna, mutta ei tilastollisesti merkitsevästi.

Samankaltaisia tuloksia on saatu aiemmissa tutkimuksissa, joissa tytöillä kokonais-, LDL-, HDL-kolesterolipitoisuudet ovat olleet suurempia kuin pojilla. (47)

Mikroalbumiinin suhteen jaettujen ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitseviä eroja lipidiarvoissa, mutta mikroalbuminurisilla HDL-kolesterolipitoisuus oli pienempi (1.3 mmol/l) kuin normoalbuminurisilla ja varhaisen mikroalbuminurian luokassa (1.7 mmol/l) ja p-arvo oli suhteellisen lähellä merkitsevää (0.097). Lisäksi lapsilla, joilla taustaretinopatiaa ei ollut todettu, LDL-kolesterolipitoisuus oli hieman suurempi (2.4 mmol/l), kuin lapsilla joilla taustaretinopatia oli todettu (2.1 mmol/l) (p-arvo 0.081). Diabeetikkolasten tavoitearvot ovat HDL-kolesterolin suhteen >1.1 mmol/l, LDL-kolesterolin suhteen <2.6 mmol/l ja triglyseroidien suhteen <1.7 mmol/l (33). Tässä tutkimuksessa lipidiarvot oli mitattu 180 lapselta. Näistä tavoitearvo toteutui HDL-kolesterolin suhteen 171 lapsella, LDL-kolesterolin suhteen 119 lapsella ja triglyseroidien suhteen 174 lapsella. Näin ollen lipidien tavoitearvot toteutuivat tähän tutkimukseen osallistuneilla lapsilla muutoin hyvin, mutta LDL-kolesteroli oli liian korkean kolmasosalla lapsista. Tässä tutkimuksessa ei tutkittu lipidien korrelaatiota esimerkiksi painoluokkiin tai verenpaineisiin. Tämä voisi olla hyödyllistä, jotta voitaisiin havaita olisiko tämän tutkimuksen lapsilla, joilla LDL-kolesteroli ei ollut tavoitearvoissa, ollut esimerkiksi enemmän kohonnutta verenpainetta tai miten painoluokat korreloivat huonoihin lipidiarvoihin.

Diabetesta sairastavien lasten verenpainetavoite on alle 90. sukupuolen ja iän perusteella suhteutetun pituuden persentiilista (33). Tässä tutkimuksessa alle 90. persentiilia luokiteltiin normaaliksi verenpaineeksi, jonka saavutti noin 54% lapsista. Verenpaineluokkien jakauma näytti tässä tutkimuksessa huolestuttavalta, sillä kolmasosalla lapsista oli selkeästi kohonnut verenpaine (stage 1 tai 2 hypertensio). Määrä vaikuttaa suurelta, mutta verenpainetavoite diabeetikkolapsilla on toisaalta hyvin tiukka. Mikäli vertaillaan tämän tutkimuksen lasten verenpaineita suomalaisten lihavien lasten verenpaineisiin, on verenpainejakauma huomattavasti parempi tässä tutkimuksessa kuin lihavilla lapsilla, joilla selkeästi kohonnut verenpaine on sekä tytöillä että pojilla noin 50%:lla (44). Tässä tutkimuksessa ei tutkittu BMI-SDS:n korrelaatiota verenpaineluokkiin, mutta tämä voisi olla jatkossa tärkeää tutkia. Tämän tutkimuksen osalta tyttöjen ja poikien jakautuminen verenpaineluokkiin eivät eronneet toisistaan. Mikroalbumiinin suhteen jaetuissa ryhmissä näyttäisi varhaisessa mikroalbuminuria- ja mikroalbuminuria-ryhmissä olleen enemmän kohonnutta verenpainetta, kuin normoalbuminurisilla. Myös lapsilla, joilla taustaretinopatia oli todettu,

näyttäisi olleen enemmän etenkin stage 2 hypertensiota verrattuna lapsiin, joilla ei oltu todettu taustaretinopatiaa. Nämä erot eivät kuitenkaan olleet tilastollisesti merkitseviä, koska lukumäärät näissä ryhmissä ovat hyvin pieniä.

Tämän tutkimuksen lapsista noin neljäosa oli ylipainoisia tai lihavia. Kehittyneissä maissa vuonna 2013 pojista 23.8% ja tytöistä 22.6% oli ylipainoisia tai lihavia, joten tämän tutkimuksen tulokset ovat samansuuntaisia (48). Suomessa noin neljäsosa lapsista ja nuorista on ylipainoisia tai lihavia, joten voidaan todeta, että tämän tutkimuksen perusteella diabetesta sairastavilla lapsilla ei ollut enemmän lihavuutta tai ylipainoa kuin ei-diabeetikoilla.

Tutkimus kuvaa hyvin ja kattavasti Kuopion yliopistollisen sairaalan hoidossa olevien lasten hoidollista ja metabolista tilannetta, sillä tutkimukseen valittiin kaikki vuonna 2014 kesällä aktiivisessa hoidossa olleet lapset ja näistä vain noin 10% jäi ulkopuolelle tutkimusaineistosta, koska he olivat vasta sairastuneet diabetekseen ja heillä ei näin ollen ollut vielä yhtään vuosikontrollikäyntiä. Tutkimuksen vahvuutena voidaan pitää myös sitä, että tutkittavat lapset olivat samasta yksiköstä, jolloin mittausmenetelmät olivat yhtenevät kaikilla ja tiedot oli kerätty samasta potilastietojärjestelmästä. Tutkimusaineiston keräys suoritettiin yhden henkilön toimesta, mikä osaltaan myös varmisti yhdenmukaisen tiedonkeruutavan. Vaikka tutkimukseen saatiin suuri osa Kuopion yliopistollisen sairaalan hoidossa olleista diabeetikkolapsista niin silti lukumäärä jäi varsin pieneksi, mikä hankaloitti erityisesti mikrovaskulaarikomplikaatioiden ja metabolisten arvojen yhteyksien vertailua.

Tämän tutkimuksen tulokset antavat hyvän kuvan Kuopion yliopistollisen sairaalan hoidossa olevien diabeetikkolasten metabolisesta tilanteesta. Metabolisten arvojen yhteyttä mikrovaskulaarikomplikaatioihin on vaikeaa tämän tutkimuksen perusteella arvioida luotettavasti koska lasten, joilla oli todettavissa mikrovaskulaarikomplikaatioita, määrä jäi tässä tutkimuksessa pieneksi. Tämän takia osa mahdollisista yhteyksistä eivät yltäneet tilastollisesti merkitseviksi. Tämänkaltainen tutkimus tulisi tehdä uudestaan suuremmalle joukolle suomalaisia diabeetikkolapsia, jotta voitaisiin luotettavammin arvioida metabolisten tekijöiden yhteyttä mikrovaskulaarikomplikaatioihin.

Kuopion yliopistollisen sairaalan hoidossa olevien diabeetikkolasten hoitotasapaino osoittautui huonommaksi valtakunnalliseen keskiarvoon verrattuna. Tämä on

huolestuttavaa ja huonompaan hoitotasapainoon vaikuttavien tekijöiden selvittäminen on ehdottomasti tutkimisen arvoinen asia. Mikäli näihin tekijöihin voitaisiin tuoda parannusta, olisi se diabeetikkoisten terveyden kannalta erityisen tärkeää sillä huonolla hoitotasapainolla on osoitettu olevan kiistan yhteys mikrovaskulaarikomplikaatioiden syntyyn.

LÄHTEET

- (1) Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. Lancet 2014 Jan 4;383(9911):69-82.
- (2) Noble JA, Valdes AM. Genetics of the HLA region in the prediction of type 1 diabetes. Curr Diab Rep 2011 Dec;11(6):533-542.
- (3) Ziegler AG, Nepom GT. Prediction and pathogenesis in type 1 diabetes. Immunity 2010 Apr 23;32(4):468-478.

- (4) Bingley PJ. Clinical applications of diabetes antibody testing. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 Jan;95(1):25-33.
- (5) Knip M, Korhonen S, Kulmala P, Vejjola R, Reunanen A, Raitakari OT, et al. Prediction of type 1 diabetes in the general population. *Diabetes Care* 2010 Jun;33(6):1206-1212.
- (6) Orban T, Sosenko JM, Cuthbertson D, Krischer JP, Skyler JS, Jackson R, et al. Pancreatic islet autoantibodies as predictors of type 1 diabetes in the Diabetes Prevention Trial-Type 1. *Diabetes Care* 2009 Dec;32(12):2269-2274.
- (7) Redondo MJ, Jeffrey J, Fain PR, Eisenbarth GS, Orban T. Concordance for islet autoimmunity among monozygotic twins. *N Engl J Med* 2008 Dec 25;359(26):2849-2850.
- (8) Eisenbarth GS. Banting Lecture 2009: An unfinished journey: molecular pathogenesis to prevention of type 1A diabetes. *Diabetes* 2010 Apr;59(4):759-774.
- (9) Erlich H, Valdes AM, Noble J, Carlson JA, Varney M, Concannon P, et al. HLA DR-DQ haplotypes and genotypes and type 1 diabetes risk: analysis of the type 1 diabetes genetics consortium families. *Diabetes* 2008 Apr;57(4):1084-1092.
- (10) Noble JA, Valdes AM, Varney MD, Carlson JA, Moonsamy P, Fear AL, et al. HLA class I and genetic susceptibility to type 1 diabetes: results from the Type 1 Diabetes Genetics Consortium. *Diabetes* 2010 Nov;59(11):2972-2979.
- (11) Eringsmark Regnell S, Lernmark A. The environment and the origins of islet autoimmunity and Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2013 Feb;30(2):155-160.
- (12) Stene LC, Oikarinen S, Hyoty H, Barriga KJ, Norris JM, Klingensmith G, et al. Enterovirus infection and progression from islet autoimmunity to type 1 diabetes: the Diabetes and Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *Diabetes* 2010 Dec;59(12):3174-3180.
- (13) Mora JR, Iwata M, von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol* 2008 Sep;8(9):685-698.
- (14) Hypponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001 Nov 3;358(9292):1500-1503.
- (15) Makinen M, Mykkanen J, Koskinen M, Simell V, Vejjola R, Hyoty H, et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations in Children Progressing to Autoimmunity and Clinical Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2015 Dec 22;jc20153504.
- (16) Knip M, Akerblom HK, Becker D, Dosch HM, Dupre J, Fraser W, et al. Hydrolyzed infant formula and early beta-cell autoimmunity: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014 Jun 11;311(22):2279-2287.
- (17) Willcox A, Richardson SJ, Bone AJ, Foulis AK, Morgan NG. Analysis of islet inflammation in human type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol* 2009 Feb;155(2):173-181.

- (18) Harjutsalo V, Sjoberg L, Tuomilehto J. Time trends in the incidence of type 1 diabetes in Finnish children: a cohort study. *Lancet* 2008 May 24;371(9626):1777-1782.
- (19) Ostman J, Lonnberg G, Arnqvist HJ, Blohme G, Bolinder J, Ekblom Schnell A, et al. Gender differences and temporal variation in the incidence of type 1 diabetes: results of 8012 cases in the nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden 1983-2002. *J Intern Med* 2008 Apr;263(4):386-394.
- (20) Kahn HS, Morgan TM, Case LD, Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, et al. Association of type 1 diabetes with month of birth among U.S. youth: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care* 2009 Nov;32(11):2010-2015.
- (21) Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ. Epidemiology of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010 Sep;39(3):481-497.
- (22) DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med* 2006 Aug;23(8):857-866.
- (23) Patterson CC, Dahlquist GG, Gyurus E, Green A, Soltesz G, EURODIAB Study Group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet* 2009 Jun 13;373(9680):2027-2033.
- (24) Immuunisairaudet - Duodecim. Available at: http://www.terveysportti.fi.ezproxy.uef.fi:2048/dtk/oppi/avaa?p_artikkeli=imm02503&p_haku=tyypin 1 diabetes. Accessed 9/9/2014, 2014.
- (25) Ilanne-Parikka P. Diabetes. 6. uud. p. ed. Helsinki: Duodecim; 2009.
- (26) International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009 Jul;32(7):1327-1334.
- (27) American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2012 Jan;35 Suppl 1:S64-71.
- (28) Craig ME, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Seth A, Donaghue KC, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2014 Sep;15 Suppl 20:4-17.
- (29) Couper JJ, Haller MJ, Ziegler AG, Knip M, Ludvigsson J, Craig ME, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Phases of type 1 diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2014 Sep;15 Suppl 20:18-25.
- (30) Danne T, Bangstad HJ, Deeb L, Jarosz-Chobot P, Mungaie L, Saboo B, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2014 Sep;15 Suppl 20:115-134.
- (31) Wolfsdorf JJ, Allgrove J, Craig ME, Edge J, Glaser N, Jain V, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes* 2014 Sep;15 Suppl 20:154-179.

- (32) Rewers MJ, Pillay K, de Beaufort C, Craig ME, Hanas R, Acerini CL, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2014 Sep;15 Suppl 20:102-114.
- (33) Donaghue KC, Wadwa RP, Dimeglio LA, Wong TY, Chiarelli F, Marcovecchio ML, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2014 Sep;15 Suppl 20:257-269.
- (34) Mogensen CE, Keane WF, Bennett PH, Jerums G, Parving HH, Passa P, et al. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. *Lancet* 1995 Oct 21;346(8982):1080-1084.
- (35) Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempner P, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010 Oct;33(10):2285-2293.
- (36) Marcovecchio ML, Tossavainen PH, Dunger DB. Prevention and treatment of microvascular disease in childhood type 1 diabetes. *Br Med Bull* 2010;94:145-164.
- (37) The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993 Sep 30;329(14):977-986.
- (38) Gallego PH, Craig ME, Hing S, Donaghue KC. Role of blood pressure in development of early retinopathy in adolescents with type 1 diabetes: prospective cohort study. *BMJ* 2008 Aug 26;337:a918.
- (39) Strippoli GF, Craig M, Deeks JJ, Schena FP, Craig JC. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy: systematic review. *BMJ* 2004 Oct 9;329(7470):828.
- (40) Kaur H, Donaghue KC, Chan AK, Benitez-Aguirre P, Hing S, Lloyd M, et al. Vitamin D deficiency is associated with retinopathy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011 Jun;34(6):1400-1402.
- (41) Mollsten A, Svensson M, Waernbaum I, Berhan Y, Schon S, Nystrom L, et al. Cumulative risk, age at onset, and sex-specific differences for developing end-stage renal disease in young patients with type 1 diabetes: a nationwide population-based cohort study. *Diabetes* 2010 Jul;59(7):1803-1808.
- (42) Cho YH, Craig ME, Donaghue KC. Puberty as an accelerator for diabetes complications. *Pediatr Diabetes* 2014 Feb;15(1):18-26.
- (43) Harjutsalo V, Maric-Bilkan C, Forsblom C, Groop PH, FinnDiane Study Group. Age at menarche and the risk of diabetic microvascular complications in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2016 Mar;59(3):472-480.

- (44) Dalla Valle M, Laatikainen T, Kalliokoski T, Nykanen P, Jaaskelainen J. Childhood obesity in specialist care--searching for a healthy obese child. *Ann Med* 2015;47(8):639-654.
- (45) Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ, Ferreira I, Invitti C, et al. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2009 Sep;27(9):1719-1742.
- (46) Kakleas K, Soldatou A, Karachaliou F, Karavanaki K. Associated autoimmune diseases in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM). *Autoimmun Rev* 2015 Sep;14(9):781-797.
- (47) Niinikoski H, Lagstrom H, Jokinen E, Siltala M, Ronnema T, Viikari J, et al. Impact of repeated dietary counseling between infancy and 14 years of age on dietary intakes and serum lipids and lipoproteins: the STRIP study. *Circulation* 2007 Aug 28;116(9):1032-1040.
- (48) Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014 Aug 30;384(9945):766-781.