

Ennustaako pulssipaine kuolleisuutta tyypin 1 diabeetikoilla?

Emmi Jalonen

Lääketieteen kandidaatti

Folkhälsanin tutkimuskeskus, Helsingin yliopisto

1. painos

Helsinki 17.12.2019

Tutkielma

emmi.aa.jalonen@helsinki.fi

Ohjaaja: Prof. Per-Henrik Groop ja LK (väit.) Carol Forsblom

HELSINGIN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

HELSINGIN YLIOPISTO – HELSINGFORS UNIVERSITET

Tiedekunta/Osasto – Fakultet/Sektion – Faculty		Laitos – Institution – Department	
Lääketieteellinen tiedekunta		Folkhälsanin Tutkimuskeskus	
Tekijä – Författare – Author			
Emmi Jalonen			
Työn nimi – Arbetets titel – Title			
Ennustaako pulssipaine kuolleisuutta tyypin 1 diabeetikoilla?			
Oppiaine – Läroämne – Subject			
Lääketiede			
Työn laji – Arbetets art – Level	Aika – Datum – Month and year	Sivumäärä - Sidoantal - Number of pages	
Tutkielma	17.12.2019	29 + 1	
Tiivistelmä – Referat – Abstract			
<p>Tyypin 1 diabetesta esiintyy Suomessa eniten maailmassa. Tärkeimmät estettävissä olevat lisäsairastavuutta aiheuttavat tekijät ovat sairauden mikro- ja makrovaskulaariset komplikaatiot. The Finnish Diabetic Nephropathy Study eli FinnDiane -seurantatutkimus selvittää näiden lisäsairauksien syntymekanismeja, erityisesti munuaissairauden (nefropatia) osalta, joka tunnetaan merkittävänä kuolleisuuden riskitekijänä. Diabeettinen nefropatia lisää huomattavasti sydän- ja verisuonisairastavuutta, mikä on diabetesta sairastavien potilaiden johtava kuolinsyy.</p> <p>Pulssipaine on systolisen ja diastolisen verenpaineen erotus. Se on noninvasiivinen tapa mitata valtimoiden jäykkyyttä, ja esimerkiksi valtimoiden keskiverenpaineeseen verrattuna huomioi paremmin sekä systolisen että diastolisen verenpaineen vaihtelun. Aiemmassa tutkimuksessamme on osoitettu diabetesta sairastavien kiihtyneestä valtimoiden jäykistymisestä johtuva varhaisempi pulssipaineen nousu jo nuoremmalla iällä. Tässä tutkimuksessa halusimme selvittää, ennustaako kohonnut pulssipaine kuolleisuutta tyypin 1 diabetesta sairastavilla henkilöillä.</p> <p>Tutkimusaineisto koostui 4439 FinnDiane-tutkimukseen osallistuneesta aikuispotilaasta, joilla diabetes oli todettu alle 40-vuotiaana ja joiden insuliinihoito oli aloitettu vuoden sisään diagnoosista. Tiedot kerättiin kyselylomakkeella, jota täydennettiin vastaanotolla. Tiedot kuolemasta saatiin Tilastokeskuksen kuolinrekisteristä. Tietoa kerättiin vuosien 1994-2014 välisenä aikana. Seuranta-ajan mediaani oli 14 vuotta. 713 kuoli seuranta-aikana.</p> <p>Jaoimme potilaat pulssipaineen suhteen neljänneksiin, joita vertailimme Coxin regressio –menetelmää käyttäen. Kolmen matalimman neljänneksen välillä ei saatu merkittävää eroa kuolleisuudessa, mutta korkeimman pulssipaineen neljänneksessä kuolleisuus oli 1,4-kertainen edellisiin verrattuna. Lisäksi analysoimme aineistoa pulssipaineen mediaanin suhteen kahtia jaettuna. Korkeampi pulssipaine liittyi yhdenmukaisesti suurempaan kuolleisuuteen. Muita pulssipaineeseen liittyvän kuolleisuuden riskitekijöitä olivat nefropatia, miessukupuoli ja huono glukoositasapaino.</p> <p>(209 sanaa)</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords			
pulse pressure, mortality, nephropathy, sex, HbA1c			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited			
Helda			

1 Johdanto	1
2 Kirjallisuuskatsaus	3
3 Tutkimuksen tavoitteet	7
4 Aineisto ja menetelmät	8
4.1 Tilastolliset menetelmät	10
5 Tulokset	11
6 Pohdinta	14
7 Johtopäätökset	18
Lähdeluettelo	19
Taulukko 1.	22
Taulukko 2.	23
Taulukko 3.	24
Kuva 1.	25
Taulukko 4.	26
Kuva 2.	27
Kuva 3.	28
Taulukko 5.	29

1 Johdanto

Diabetes on kansakuntamme kirous. Paitsi puhtaina elinvuosina, myös kansantaloudellisesti laskettuna kyseessä on merkittävä sairaus. Suomessa diabetesta sairastaa yli 500 000 henkilöä. Heistä 10-15 %:lla on tyyppin 1 diabetes. Ilmaantuvuus on suurempi kuin missään muualla maailmassa [1]. Suomen terveydenhuollon kokonaismenoista diabeteksen hoitokustannusten osuus on noin 15 % [2]. Laajemmassa mittakaavassa diabeteksen kustannukset maailmanlaajuisesti olivat 1,3 biljoonaa dollaria vuonna 2015. Kansainvälisen diabetesjärjestön IDF:n (International Diabetes Federation) tietojen pohjalta Diabetes Care –lehti julkaisi kansainvälisen tutkijaryhmän laskelman maailmanlaajuisista kustannuksista 15 vuoden kuluttua; siihen mennessä luku on laskelmien mukaan noussut jo 2,5 biljoonaan dollariin [3].

Diabetesta luonnehtii plasman kroonisesti koholla oleva glukoosipitoisuus. Määritelmän mukaan diagnoosi tehdään kohonnan paastoglukoosin (P-Gluk \geq 7.0 mmol/L) tai kahden tunnin sokerirasituksen jälkeen (P-Gluk \geq 11.1 mmol/L) mitatun arvon perusteella. Oireettoman potilaan diagnoosi edellyttää kaksi raja-arvon ylittävää mittaustulosta. Oireelliselta potilaalta riittää yksi kertamittaus >11 mmol/L ajankohdasta riippumatta. Lisäksi WHO:n mukaan diagnoosi voidaan tehdä myös HbA1c-tuloksen perusteella, mikäli arvo on vähintään 48 mmol/mol (6.5 %). [1]

Tyyppin 1 diabetes on autoimmuunisairaus, joka johtaa haiman saarekkeiden insuliinia tuottavien β -solujen tuhoon. Sekä perimällä että ympäristötekijöillä on vaikutusta sairauden synnyssä. Toistaiseksi ennaltaehkäisevää hoitoa ei ole, mutta kehitteillä olevan rokotteen myötä tulevaisuudessa kyettäisiin mahdollisesti estämään osalla tautiprosessin laukaiseva (entero)virusinfektio. [4-6]

Diabeteksen komplikaatiot voidaan jakaa mikro- ja makrovaskulaarisiin komplikaatioihin. Kroonisesti kohonnut verensokeri vaurioittaa verisuonia useilla mekanismeilla, joissa krooninen tulehdus, endoteelin dysfunktio ja oksidatiivinen stressi ovat keskeisiä tekijöitä [7]. Nefropatia (munuaistauti), retinopatia (silmanpohjien muutokset) ja neuropatia (ääreishermosten sairaus) ovat ensimmäisiä vakavampia merkkejä mikroverenkierron häiriintymisestä. Mikrovasculaarikomplikaatioiden tärkein

riskitekijä on korkea verensokeri, sen vaikeusaste ja kesto [8-10]. Muita altistavia tekijöitä ovat korkea verenpaine, dyslipidemia, tupakointi sekä perintötekijät. Varhaisin merkki kehittyvästä nefropatiasta on mikroalbuminuria. Arvioiden mukaan jopa kolmasosa tyypin 1 diabetesta sairastavista saa munuaistaudin elämänsä aikana [11]. Diabeettinen nefropatia puolestaan lisää huomattavasti riskiä sairastua sydän- ja verisuonitauteihin. Näitä makrovaskulaarikomplikaatioita ovat sepelvaltimotauti, aivovaltimotauti ja alaraajojen tukkiva valtimotauti. Diabetesta sairastavien henkilöiden kokonaiskuolleisuudesta suurin osa johtuu juuri sydän- ja verisuonisairauksista [12].

Tässä tutkielmassa on tarkoitus selvittää, johtaako kohonnut pulssipaine (PP) lisääntyneeseen kuolleisuuteen tyypin 1 diabetesta sairastavilla potilailla. Aineistomme koostuu henkilöistä, jotka ovat osallistuneet Finndiane-tutkimukseen. Pulssipaineen yhteyttä kuolleisuuteen on tutkittu ja on osoitettu sen olevan lisääntyneen kuolleisuuden riskitekijä, mutta asiaa ei ole aiemmin tutkittu tyypin 1 diabetesta sairastavilla [13, 14].

Pulssipaine kuvaa valtimoiden jäykkyyttä. Se määritellään systolisen ja diastolisen verenpaineen erotuksena. Pulssipaineen nousu on ikääntymiseen liittyvä ilmiö, mutta sitä kasvattavat ennenaikaisesti valtimoita jäykistävät sairaudet, diabetes mukaan lukien. Tämä valtimoiden jäykistyminen on yhteydessä sydän- ja verisuonisairauteen tyypin 1 diabetesta sairastavilla potilailla [15]. Tonometria on toinen noninvasiivinen tapa mitata valtimoiden jäykkyyttä. Valitsimme omaan tutkimukseemme pulssipaineen sen määrittämisen yksinkertaisuuden vuoksi.

2 Kirjallisuuskatsaus

Tyyppin 1 diabetesta sairastavilla potilailla iänmukainen verenpainekäyrä on muuttunut [16]. Pulssipaine nousee varhaisemmalla iällä, erityisesti potilailla, joilla on diabeettinen nefropatia. Tämä johtuu korkeammasta systolisesta verenpaineesta ja varhaisemmasta diastolisen verenpaineen laskusta. Monimuuttujaregressioanalyysissä pulssipaineen nousu yhdistyi ikään, miessukupuoleen, diabeteksen kestoon ja albuminuriaan. Kuitenkin on huomionarvoista, että pulssipaine ei vaikuttanut diabeettisen nefropatian etenemiseen, ja että yhteys sydän- ja verisuonitauteihin on riippumaton nefropatian asteesta [15]. Diabeetikoilla valtimoiden ikääntyminen on kiihtynyt, mikä johtaa suurempaan sydän- ja verisuonisairastavuuteen ja –kuolleisuuteen.

Framingham Heart Study selvitti vuonna 1997 ikäriippuvaisia verenpaineen muutoksia verenpaineeltaan normaaleissa ja kohonnutta verenpainetta hoitamattomien joukossa. Pulssipaine nousee iän myötä. Länsimaissa systolinen verenpaine nousee ikääntyessä valtimoiden kovettumisen seurauksena. Diastolinen verenpaine nousee aikuisiällä, on korkeimmillaan 55-60-vuotiaana, ja laskee sen jälkeen valtimoiden jäykistymisen vuoksi. [17] Systolisen ja diastolisen verenpaine-eron kasvu johtaa siten pulssipaineen kasvuun. Diastoliseen verenpaineen nousuun vaikuttaa myös aortan myötäävyyden väheneminen, mahdollisesti sidekudosmateriaalin, mm. elastiinin pilkkoutumisesta ja korvaantumisesta vähemmän joustavalla kollageenilla [7]. Ikääntymiseen liittyvä haurastuminen aiheuttaa mm. puolustusjärjestelmän heikkenemistä sekä happiradikaalien ja muiden reaktiivisten aineenvaihduntatuotteiden hapetus-pelkistysreaktioiden epätasapainon, mikä voi johtaa patologiseen jatkuvaan matalasteiseen elimistön tulehdustilaan, oksidatiiviseen stressiin ja endoteelin toimintahäiriöön kohonneen verenpaineen yhtenä patofysiologisena mekanismina [18].

Verenpaineen nousu ei ole fysiologinen normaaliin ikääntymiseen liittyvä ilmiö. Kulttuureissa, joissa suolan käyttö on vähäistä tai ei käytetä lainkaan, väestön verenpaine on iästä riippumatta 100-110/60-70 mmHg [19, 20]. Etelä-amerikkalaisessa tutkimuksessa verrattiin kahta heimoa, joista toinen edusti metsästäjä-keräilijäkulttuuria ja toinen jo länsimaistunutta elämäntyyliä. Havaittiin, että

luonnonkansan verenpaine säilyi samalla tasolla läpi elämän, kun taas länsimaisilla huonoilla elintavoilla verenpaine alkaa nousta jo lapsuudessa. [21]

Framingham Heart Study on osoittanut pulssipaineen positiivisen yhteyden sepelvaltimotautiin ja kongestiiviseen sydämen vajaatoimintaan [22, 23]. Valtimoiden jäykistyminen on tässä keskeinen tekijä. Valtimoiden kovettuminen nostaa systolista verenpainetta, mikä yhdessä diastolisen verenpaineen laskun kanssa johtaa näiden välisen eron kasvuun, eli pulssipaineen nousuun. Ikääntyessä diastolinen verenpaine laskee valtimoiden jäykistymisen ja verisuonten komplianssin eli myötävyuden vähentyessä. Verisuonten sidekudoksen elastiini heikkenee, jolloin aortan ja suurten suonten komplianssi pienenee. [24]

Pulssipaine on karkea versio valtimoiden jäykkyyden mittauksesta. Perifeerisen verenkierron verenpaineen mittaustapana se ei kuitenkaan ole kaikista optimaalisin keskeisen verenpaineen arviointiin, johtuen pulssipaineen suurentumisesta keskus- ja perifeeristen valtimoiden välillä. Etenkin nuorten kohdalla tämä voi vääristää tuloksia. Aiemmassa tutkimuksessa valtimojäykkyyden ja diabeteksen komplikaatioiden välisestä yhteydestä tyypin 1 diabetesta sairastavilla valtimoiden jäykkyyttä mitattiin analysoimalla pulssiaaltoja applanaatio-tonometrialla [25]. Tutkimus osoitti positiivisen korrelaation diabeettisen retinopatian ja valtimoiden jäykistymisen välillä normoalbuminurisilla tyypin 1 diabetesta sairastavilla. Korrelaatio havaittiin myös nefropatian asteen ja valtimoiden jäykkyyden välillä. Kuitenkin myös normoalbuminurisilla tyypin 1 diabetesta sairastavilla ilman mitään kliinisiä merkkejä munuaisten vajaatoiminnasta oli suurentuneet valtimoindeksit. Täten valtimoiden jäykkyyden mittaamisella voisi olla merkitystä diabeteksen komplikaatioiden kehittymisen ehkäisyssä.

Miten valtimoiden kovettuminen johtaa diabeteksen komplikaatioihin ei ole edelleenkään täysin selvää. Yhtenä osatekijänä pidetään oksidatiivista stressiä ja superoksidien ylituotantoa hyperglykemian seurauksena. FinnDiane -tutkimusryhmästä Daniel Gordin käsittelee hyperglykemian vaikutuksia valtimoiden kovettumiseen väitöskirjassaan [7]. Hän tutki muun muassa miten akuutti hyperglykemia vaikuttaa

verenpaineeseen, valtimoiden jäykkyyteen ja QT-aikaan 22 tyypin 1 diabetesta sairastavilla miehillä. Akuutin hyperglykemian aikana valtimoiden jäykkyys kasvoi ja sydänlihaksen kammioiden repolarisaatio häiriintyi. Lisäksi havaittiin tulehdusvaste. Tutkimus osoittaa korkean verensokerin yhteyden valtimoiden jäykkyyteen.

Oksidatiivisen stressin lisäksi toinen tekijä valtimoiden jäykistymisessä on endoteelin toimintahäiriö, joka osaltaan helpottaa reaktiivisten tuotteiden pääsyä verisuonten sisimpään kerrokseen, intimaan, ja siten ylläpitää kroonista matala-asteista tulehdusta. Tämä lievä kytevä elimistön tulehduksellinen tila on osana sydän- ja verisuonitautien patogeneesissa. Endoteelin toimintahäiriö on myös keskeisessä osassa sepelvaltimotaudissa ateroskleroottisten plakkien muodostumisessa.

The Hoorn Study tutki pulssipaineen yhteyttä kuolleisuuteen tyypin 2 diabeetikoilla [26]. Positiivinen korrelaatio havaittiin tässä populaatiossa, mutta ei terveillä. Botnia - tutkimus selvitti myös verenpaineen ja kuolleisuuden välistä yhteyttä tyypin 2 diabeetikoilla [27]. Tutkimus osoitti U-käyrän muotoisen yhteyden pulssipaineen ja kuolleisuuden välillä. Matala verenpaine liittyi huonompaan ennusteeseen. Osaltaan sitä selittänee elämän loppuvaiheessa yleistynyt sydämen vajaatoiminta.

Tyypin 2 diabetekseen liittyy läheisesti metabolinen oireyhtymä (MBO), kasauma riskitekijöitä, jotka suurentavat ateroskleroottisten verisuonisairauksien ja tyypin 2 diabeteksen riskiä. MBO-diagnoosin voi määritelmän mukaan asettaa, kun kolme seuraavista viidestä kriteeristä täyttyy: 1) suurentunut vyötärönympäryys (väestökohtaiset ja etniset raja-arvot; eurooppalaista alkuperää olevilla kahdet eri raja-arvot: alemmat raja-arvot miehillä 94 cm ja naisilla 80 cm sekä ylemmät raja-arvot miehillä 102 cm ja naisilla 88 cm), 2) triglyseridit >1.7 mmol/L, 3) HDL-kolesteroli <1.0 mmol/L miehillä, <1.3 mmol/L naisilla, 4) verenpaine $>130/ >85$ mmHg ja 5) fP-Gluk >5.6 mmol/L. [28] MBO on yleinen myös tyypin 1 diabeetikoilla [29]. Thorn et al. osoitti tutkimuksessaan MBO:n itsenäisen, albuminuriasta riippumattoman roolin sydän- ja verisuonitautitapahtumiin ja -kuolemiin tässä potilasryhmässä [30].

Useita riskitekijöitä on tutkittu pyrittäessä selittämään diabeetikoiden suurentunutta sairastavuutta ja kuolleisuutta sydän- ja verisuonitautteihin. The EURODIAB Prospective

Complications Study –tutkimusprojekti selvitti kuolleisuuden riskitekijöitä tyyppin 1 diabetesta sairastavilla henkilöillä. Näiksi osoittautuivat ikä, vyötärönympäryys, pulssipaine ja kokonaiskolesterolipitoisuus, josta oli vähennetty HDL-kolesterolipitoisuus. Diabeteksen komplikaatioista perifeerinen neuropatia ja albuminuria ovat merkittäviä itsenäisiä kuolleisuuden riskitekijöitä. [31] Pulssipaine nousee yhdeksi keskeisistä tekijöistä, minkä vuoksi keskityimme tässä tutkimuksessa tarkastelemaan nimenomaan sen vaikutusta kuolleisuuteen tyyppin 1 diabeetikoilla.

Miksi nimenomaan pulssipaine eikä esimerkiksi keskivaltimopaine? Keskivaltimopaine heijastaa tilannetta aortassa ja suurissa valtimoissa ikään kuin pulssit tasattuna. Keskivaltimopaineeseen verrattuna pulssipaine ottaa laajemmin huomioon sydämen sykkivän luonteen ja sen aiheuttaman hemodynamiikan vaihtelun valtimoissa, minkä vuoksi se tarjoaa fysiologisemman näkökulman verisuonten paineolosuhteiden tarkasteluun.

3 Tutkimuksen tavoitteet

Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, ennustaako pulssipaine kuolleisuutta tyyppin 1 diabeetikoilla. Tutkimuksessamme keskityimme nimenomaan pulssipaineen yhteyden tutkimiseen kuolleisuuteen vaikuttavana tekijänä. Lisäksi selvitimme munuaisfunktion, sukupuolen sekä sokeritasapainon vaikutusta pulssipaineen kuolleisuutta lisäävinä riskitekijöinä.

Tavoitteet:

1. Miten pulssipaine vaikuttaa kuolleisuuteen tyyppin 1 diabetesta sairastavilla potilailla?
2. Onko sukupuolella vaikutusta pulssipaineeseen liittyvään kuolleisuuteen?
3. Onko munuaistaudilla vaikutusta pulssipaineeseen liittyvään kuolleisuuteen?
4. Miten sokeritasapaino vaikuttaa pulssipaineeseen liittyvään kuolleisuuteen?

4 Aineisto ja menetelmät

FinnDiane eli The Finnish Diabetic Nephropathy –tutkimusprojekti on jatkuva valtakunnallinen, prospektiivinen monikeskuksinen tyypin 1 diabeteksen seurantatutkimus, jonka tavoitteena on selvittää perimän ja ympäristötekijöiden osuutta diabeettisten lisäsairauksien synnyssä, etenkin diabeettisen nefropatian osalta. Tutkimuskeskukset käsittävät diabetes-avohoitoyksiköt kaikissa viidessä yliopistosairaalassa, kaikissa 16 alueellisessa keskussairaalassa, 27 aluesairaalassa ja 31 terveyskeskuksessa. Tyypin 1 diabeetikot rekrytoitiin tutkimukseen rutiinitarkastusten yhteydessä. Tutkimussuunnitelma noudattaa Helsingin julistusta lääketieteen etiikan osalta ja on paikallisten eettisten komiteoiden hyväksymä kussakin tutkimuskeskuksessa. Jokainen tutkimukseen osallistuja on antanut kirjallisen suostumuksensa tutkimukseen osallistumisesta.

Tutkimusaineisto koostui 4526 potilaasta, jotka ovat osallistuneet FinnDiane-tutkimukseen. Heistä 4439 täytti kriteerit: ikä yli 18 vuotta sekä diabetes todettu alle 40-vuotiaana ja insuliinihoito aloitettu vuoden sisään diagnoosista. Tiedot lääkityksestä, sydän- ja verisuonistatuksesta ja diabeettisista komplikaatioista kerättiin standardoidulla kyselylomakkeella, jota täydennettiin lääkärin vastaanotolla. Seurantadataa on kerätty vuodesta 1994 lähtien. 52,2 % potilaista oli miehiä, keski-ikä oli 38 ± 12 vuotta, ja diabeteksen kesto 22 ± 12 vuotta. Seuranta-ajan mediaani oli 14 vuotta (kvartiilirajat 9 ja 16 vuotta). Seuratuista 4439 potilaasta, 713 (16,1 %) kuoli seuranta-aikana. Tiedot kuolemasta ja kuolinsyystä on saatu Tilastokeskuksen kuolinrekisteristä (Tilastokeskus, Helsinki).

Tyypin 1 diabetes määriteltiin seuraavasti: diabeteksen puhkeamisikä alle 40 vuotta ja pysyvä insuliinihoito aloitettuna vuoden sisään diagnoosista. Sepelvaltimotauti määriteltiin diagnosoituna sydäninfarktina, sepelvaltimotoimenpiteenä tai pitkävaikutteisena nitroglyseriininä lääkelistalla. Aivoverenkiertohäiriö määriteltiin joko aivoinfarktina tai aivojen sisäisenä verenvuotona. Verenpaine mitattiin kahdesti 2 minuutin tauolla istuma-asennossa 10 minuutin levon jälkeen, ja näistä laskettiin keskiarvo.

Paastoverinäytteistä analysoitiin HbA1c, lipidit ja lipoproteiinit ja seerumin kreatiniini. HbA1c määriteltiin standardoiduin analyysin kussakin keskuksessa. Seerumin lipidi- ja lipoproteiinipitoisuudet mitattiin Prof. Marja-Riitta Taskisen tutkimuslaboratoriossa HYKS kardiiovaskulaarisessa yksikössä automatisoiduilla entsyymaattisilla menetelmillä käyttäen Cobas Mira analysointia (Hoffmann-La Roche, Basel, Switzerland). Seerumin kreatiniini määritettiin entsyymaattisin menetelmin keskuslaboratoriossa. Virtsan albumiinin eritysnopeus (AER) määritettiin yön yli ajastetuin keräyksin sekä 24 h virtsan keräyksin immunoturbidimetrisellä menetelmällä (Pharmacia, Uppsala, Ruotsi).

Munuaisstatus määritettiin AER perusteella vähintään kahdella kolmesta peräkkäisestä keräyksestä. AER:n perusteella potilaat jaettiin luokkiin: normaali AER (<20 µg/min tai <30 mg/24 h; n = 2728), mikroalbuminuria (AER 20-200 µg/min tai 30-300 mg/24h; n = 561) ja makroalbuminuria (AER >200 µg/min tai >300 mg/24h; n = 635). Loppuvaiheen munuaistauti (ESRD) määriteltiin joko dialyysinä (hemodialyysi/peritoneaalidialyysi) tai munuaissiirteenä (n = 358). Diabeettinen nefropatia määriteltiin makroalbuminuriana tai ESRD. 154 potilaalla munuaisstatusta ei voitu määrittää tuoreen diabeteksen toteamisen, liian vähäisten virtsanäytteiden tai ei-diabeettisen munuaistaudin vuoksi. Munuaisfunktiota arvioitiin myös laskemalla glomerulussuodosnopeus CKD-EPI-yhtälöä käyttäen. [32] Määrittelyn mukaan GFR >90ml/min/1.73m² normaali, 60-90ml/min/1.73m² lievä munuaisten vajaatoiminta ja <60ml/min/1.73m² kohtalainen/vaikea munuaisten vajaatoiminta.

Glykeeminen kontrolli arvioitiin perustuen HbA1c -mittauksiin, ja luokiteltiin hyväksi (<7.5 %, <58,5 mmol/mol), kohtalaiseksi (7.5-9.0 %, 58,5-74,9 mmol/mol) tai huonoksi (>9.0 %, >74,9 mmol/mol). Dataa HbA1c:stä ei ollut käytettävissä 106 potilaasta.

Pulssipaineen suhteen aineisto jaettiin kvartiileihin: PPq1 12,0-43,5 mmHg, PPq2 44,0-52,0 mmHg, PPq3 52,5-63,0 mmHg ja PPq4 63,5-140,5 mmHg. Toinen jako tehtiin pulssipaineen mediaanin suhteen: PPm1 <52,00 mmHg ja PPm2 ≥52,00 mmHg.

4.1 Tilastolliset menetelmät

Kaikki analyysit suoritettiin SPSS 16.0.23 –ohjelmalla (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Lähtötilanteen arvot on esitetty keskiarvona \pm standardideviaatio (SD) normaalijakautuneiden suureiden osalta, muiden osalta mediaanina ja kvartiilivälinä. Normaalijakautuneiden osalta eroja ryhmien välillä testattiin ANOVA-testillä. Nonparametrisiin arvoihin käytettiin Mann-Whitney- tai Kruskal-Wallis-testiä. Dikotomiset muuttujat analysoitiin chi-neliöön–testillä. Eloojäämiskäyrät tehtiin pulssipaineen neljänneksissä Cox regressiota käyttäen staattiset (ikä, sukupuoli) ja muokattavat muuttujat (BMI, HbA1c, triglyseridit, eGFR) huomioiden. Tämän lisäksi tarkastelimme aineistoa pulssipaineen mediaanin suhteen kahteen ryhmään jaettuna. Näiden ryhmien eloonjäämistä vertailimme Kaplan-Meier –menetelmällä sukupuoli, HbA1c ja munuaisstatus kukin erikseen tarkasteltuna. P-arvoa $<0,05$ pidettiin tilastollisesti merkittävänä.

5 Tulokset

Taulukossa 1 on esiteltyä potilastiedot lähtötilanteessa pulssipaineneljänneksiin jaettuna. Mukana on sydän- ja verisuonisairauksien tunnettuja riskitekijöitä kuten kolesteroliarvot ja tieto verenpainelääkityksestä, sekä diabetekseen ja sen aiheuttamaan lisäriskiin liittyviä olennaisia tekijöitä. Tavoitteissamme huomioimme erityisesti sukupuolen, munuaistaudin ja sokeritasapainon vaikutusta pulssipaineeseen liittyvään kuolleisuuteen. Sukupuolijakauman osalta havaitaan, että naisia on lievää enemmistö matalimman pulssipaineen ryhmässä PPq1 (lähemmäs 60 %). Ryhmässä PPq2 naisia ja miehiä on lähes saman verran (48,60 %), kun taas kaksi korkeimman pulssipaineen ryhmää ovat lievästi miesvoittoiset (41,61 % kummassakin). Diabeettisen nefropatian esiintyvyys on matalimmassa pulssipaineryhmässä 7,8 %, kasvaen pulssipaineen mukaan ad 23,2 %:iin ryhmässä PPq4. Sokeritasapaino on likipitään sama kaikissa ryhmissä.

Ensin analysoimme pulssipaineen vaikutusta kuolleisuuteen aineisto neljään pulssipainekvartiiliin jaettuna. Kvartiileja verrattiin ensimmäiseen, matalimman pulssipaineen ryhmään (PPq1). Suoritimme monimuuttuja-analyysin portaittain siten, että mallissa 1 mukana oli ensin vain ikä, seuraavassa mallissa 2 iän lisäksi sukupuoli (staattiset muuttujat). Kolmannessa vaiheessa (malli 3) lisättiin muokattavat muuttujat (BMI, HbA1c ja triglyseridit), ja viimeisessä neljännessä vaiheessa laskennallinen glomerulusfiltraatio eGFR. Systolisen verenpaineen jätimme pois sen pulssipaineeseen liittyvän läheisen yhteyden vuoksi. Taulukossa 3 on esitettyä tämä nelivaiheisesti suoritettu Cox regressio –analyysi pulssipaineen vaikutuksesta kuolleisuuteen pulssipaineneljänneksissä tarkasteltuna. Kuten mallista 4 huomataan, toinen ja kolmas kvartiili eivät merkittävästi eronneet ensimmäisestä kvartiilista (P-arvo 0,893 ja 0,069). Tästä syystä teimme vertailun, jossa kolmea ensimmäistä pulssipainekvartiilia verrattiin viimeiseen neljanteen, suurimman pulssipaineen ryhmään. Tulokset on esitetty mallissa 5. Kolme ensimmäistä kvartiilia erosivat tilastollisesti merkittävästi neljännessä suurimman pulssipaineen kvartiilista (P-arvo <0,001). Riskitiheyksien suhde on 1,435 eli neljännessä kvartiilissa kuolleisuus on 1,435-kertainen kolmen ensimmäisen kvartiilin

ryhmään verrattuna. Tämä ero säilyi merkitseväna huolimatta korjauksesta iän, sukupuolen, BMI:n, HbA1c:n, triglyseridien ja eGFR:n mukaan.

Koska kahden keskimmäisen pulssipaineneljänneksen välinen kuolleisuus ei eronnut merkitsevästi, mutta toisaalta eroa saatiin pulssipaineen kolmen matalimman yhdistelmäryhmän ja korkeimman pulssipaineryhmän välille, jatkoimme analysointia jakamalla aineiston kvartiilien sijasta kahteen ryhmään pulssipaineen mediaanin (52 mmHg) suhteen. Näiden kahden ryhmän (PPm1 ja PPm2) eloonjäämiskäyriä vertailimme Kaplan-Meier –menetelmällä (kuva 3). Kuten kuvasta 3 voidaan nähdä, pulssipaineen mediaanin yläpuolisen ryhmän kuolleisuus on suurempaa kuin mediaanin alapuolisen ryhmän. Ero on tilastollisesti merkitsevä (Log Rank $P < 0,001$). Mediaanin alapuolisen PPm1 -ryhmän keskiarvo päätetapahtumaan oli 19,5 vuotta, kun taas mediaanin yläpuolisella PPm2 -ryhmällä se oli 17,7 vuotta.

Halusimme selvittää, liittyykö kohonneeseen pulssipaineeseen liittyvään kuolleisuuteen muita merkittäviä tekijöitä, jotka osaltaan selittävät suurempaa kuolleisuutta. Tämän pohjalta jaoimme analyysit valitsemiemme tarkasteltavien tekijöiden ja osatavoitteiden mukaan. Seuraavaksi analysoimme sukupuolen vaikutusta kuolleisuuteen. Analyysissä olivat mukana samat muuttujat kuin edellisessä pulssipaineanalyysissä. Samoin etenimme vaiheittain lisäämällä Cox regressio monimuuttuja-analyysiin ensin iän, sitten muutettavissa olevat muuttujat (BMI, HbA1c, triglyseridit, PP), ja lopuksi vielä eGFR. Tulosten perusteella miesten kuolleisuus naisiin verrattuna on 1,288-kertainen (P -arvo $< 0,001$). Etenimme tarkasteluun pulssipaineen mediaanin suhteen. Kaplan-Meier-analyysissä aineiston sukupuolten mukaisiin ryhmiin jaettuna miesten PPm1-ryhmän eloonjäämisajan keskiarvo oli 18,8, PPm2-ryhmässä 17,5. Naisilla vastaavat keskiarvot olivat 19,8 ja 17,5. Kaiken kaikkiaan miesten kokonaiseloonjäämisaika oli 18,6, naisilla hieman pidempi 19,1.

Munuaisten toiminnan suhteen aineisto jaettiin neljään ryhmään: normoalbuminuria, mikroalbuminuria, makroalbuminuria ja ESRD. Eloonjäämiskäyrä on esitetty kuvassa 2 ja tulokset taulukossa 4. Mikroalbuminuria lisää kuolleisuuden kaksinkertaiseksi, makroalbuminuria lähes viisinkertaiseksi. Loppuvaiheen munuaisten

vajaatoimintaryhmässä kuolleisuus on 11,9-kertainen normoalbuminuriin verrattuna. Kaplan-Meier –analyysissä pulssipaineen mediaanin suhteen normoalbuminuristen ryhmässä Pp1 eloonjäämisajan keskiarvo oli 20,2, Pp2 –ryhmässä 18,3. Mikroalbuminurisilla Pp2 –ryhmän eloonjäämisaika oli yllättäen pidempi (19,3) kuin Pp1-ryhmässä (18,7). Makroalbuminuristen ja ESRD yhteisryhmässä Pp1 eloonjäämisaika oli 15,6, kun se Pp2-ryhmässä oli 13,3.

Neljäntenä ja viimeisenä osatavoitteena oli selvittää sokeritasapainon vaikutusta pulssipaineeseen liittyvään kuolleisuuteen. Tilastollisesti merkittävää eroa ei saatu hyvän ja kohtalaisen glykeemisen tasapainon ryhmien välille ($P = 0,420$). Huonon sokeritasapainon ryhmässä kuolleisuus on 1,554-kertainen hyvään sokeritasapainoon nähden, ikä, sukupuoli, BMI, triglyseridit, PP ja eGFR huomioituna. Kaplan-Meier –analyysissä HbA1c:n perusteella jaettujen ryhmien (hyvän, kohtalaisen ja huonon hoitotasapainon ryhmät) eloonjäämisajat olivat puolestaan 19,0, 19,8 ja 17,5. Jokaisen näiden ryhmän sisällä matalamman pulssipaineen ryhmän elossaoloaika oli pidempi.

6. Pohdinta

Tässä tutkimuksessa olemme selvittäneet pulssipaineen vaikutusta kuolleisuuteen tyyppin 1 diabetesta sairastavilla henkilöillä. Analysoimme dataa pulssipainekvartiileissa sekä aineisto kahteen ryhmään jaettuna pulssipaineen mediaanin suhteen. Sekoittavina tekijöinä huomioimme iän, sukupuolen, painoindeksin, pitkäaikaissokerin, triglyseridiarvon sekä munuaistaudin. Kaiken kaikkiaan voidaan todeta, että matalampi pulssipaine ennustaa pidempää elinaikaa.

Tutkimustuloksemme on linjassa aiempien tutkimusten kanssa, jotka osoittavat pulssipaineen korreloivan sydän- ja verisuoniperäiseen ja kokonaiskuolleisuuteen. Glynn et al. vertailivat Arch Intern Med. –lehdessä v. 2000 julkaistussa artikkelissa systolista, diastolista, pulssi- ja keskiverenpainetta keskenään sen suhteen, mikä niistä on paras sydän- ja verisuonisairaus- ja kokonaiskuolleisuuden ennustaja vanhemmassa väestössä [33]. Pulssipaineella oli U-käyrän muotoinen korrelaatio diastoliseen verenpaineeseen, kun taas systoliseen verenpaineeseen riippuvuus oli lähes lineaarinen. Omassa tutkimuksessamme emme ottaneet systolista verenpainetta mukaan juuri sen pulssipaineeseen liittyvä läheisen yhteyden vuoksi. Glynnin tutkimuksen mukaan pulssipaine osoittautui parhaaksi kuolleisuuden ennusmerkiksi sekä sydän- ja verisuonisairaus- että kokonaiskuolleisuuden osalta. Matalaan diastoliseen paineeseen liittyy suurentunut, systolisesta verenpaineesta riippumaton kuolleisuusriski, mutta tähän assosiaatioon liittyy sekoittavia tekijöitä, kuten hauraus-raihnausoireyhtymä ja liitännäissairaudet (mm. sydämen vajaatoiminnan loppuvaihe). Pulssipaineen etuna pelkkään systoliseen tai diastoliseen verenpaineeseen verrattuna on, että se huomioi molemmat; sekä korkean systolisen että matalan diastolisen verenpaineen. Pulssipaine sopii vanhemman ja sairaamman väestön sydän- ja verisuonisairastavuuden riskianalyysiin, mutta terveiden keski-ikäisten joukossa systolisella ja/tai diastolisella verenpaineella on vahvempi yhteys sydän- ja verisuonisairastavuuteen [34]. Samoin Vaccarino et al. JACC –lehdessä v. 2000 julkaistussa tutkimuksessa osoittivat pulssipaineen olevan vahva itsenäinen sydän- ja verisuonisairauksien päätetapahtumien ennustaja, nimenomaan iäkkäämmässä väestössä [35]. Nämä tutkimukset eivät ota

huomioon diabetesta, joka varhaistaa verisuonten jäykistymistä entisestään. Oman tutkimusaineistomme keski-ikä oli 38 vuotta, mediaani 37 vuotta, ja SD 11 vuotta. Nuorin potilas oli 18-vuotias, vanhin 80-vuotias. Tutkimuksemme normaalijakautuneessa ikäjakaumassa, joka huomioi siten myös nuoria ja keski-ikäisiä, korkea pulssipaine liittyi varhaisempaan kuolleisuuteen. Pulssipaineen laajempi käyttö kliinisessä työssä voisi tuoda etuja perusterveydenhuollon tasolla, jossa primaaripreventiolla on keskeinen rooli sydän- ja verisuonitautisairastavuuden ehkäisemisessä, etenkin riskiryhmään kuuluvilla potilailla, joihin tyyppin 1 diabetesta sairastavat myös kuuluvat. Siten varhaiset toimenpiteet saataisiin kohdistettua niihin, joilla riski on erityisen suuri, jo ennen havaittavien muiden seurannaisvaikutusten ilmaantumista.

Miehet ovat naisia suuremmassa riskissä kuolla sydän- ja verisuonisairauksiin. Benetos et al. Hypertension -lehdessä v. 1998 julkaistussa artikkelissa normo- ja hypertensiivisillä miehillä pulssipaine oli itsenäinen sydän- ja verisuonitautikuolleisuuden riskitekijä [36]. Naisilla vastaavaa yhteyttä ei havaittu. Sen sijaan diabetesta sairastavilla naisten sydän- ja verisuonikuolleisuus näyttäisi yllättäen olevan suurempi kuin miesten [12]. Miehillä sepelvaltimotauti on suurempi sydän- ja verisuonikuolleisuuden riskitekijä kuin diabetes. Naisilla päinvastoin diabetes on suurempi riskitekijä sydän- ja verisuonitautiperäiselle kuolemalle [37]. Tätä voinee selittää naisten yleisesti muuten miehiä terveemmät elintavat ja itsestä huolehtiminen, onhan sepelvaltimotauti suurilta osin elintapasairaus. Siten diabetes on naisten terveydelle suurempi kuormitustekijä kuin miehille suhteessa muihin riskitekijöihin. Osin ero miesten ja naisten välillä selittyy hormonaalisilla tekijöillä: estrogeeni on ateroskleroosilta suojaava tekijä [38]. Estrogeenilla on anti-inflammatorisia ja verisuonia suojaavia vaikutuksia; solu-/molekyylitasolla estrogeeni muuntelee tulehdusvastetta, kasvutekijöiden ilmentymistä ja oksidatiivisen stressin vaikutusta verisuonten seinämässä [39]. Sydän- ja verisuonisairaus on naisten johtava kuolinsyy, mutta sepelvaltimotauti kehittyy naisilla vasta 10 vuotta miehiä myöhemmin. Estrogeenin suojaava vaikutus häviää tason laskiessa munasarjojen ehtyvän toiminnan myötä.

Tutkimuksessamme miesten kokonaiskuolleisuus oli 1,3-kertainen naisiin nähden. Tätä selittänevät edellä mainitut erot riskitekijöissä, sekä miesten yleisesti naisia varhempi kuolleisuus. Oman tutkimuksemme aineiston voima ei riittänyt kuolinsyiden erilliseen tarkasteluun sydän- ja verisuonitautikuolleisuuden osalta. Koska sydän- ja verisuonisairaudet ovat tyypin 1 diabetesta sairastavien yleisin kuolinsyy, voimme olettaa, että pulssipaine vaikuttaa myös siihen, mutta tämä jää tutkimuksemme osalta pelkäksi pohdinnaksi.

Diabeettinen nefropatia on merkittävä kuolleisuuden riskitekijä [11]. Tutkimuksessamme kuolleisuus oli kaksinkertainen mikroalbuminurisilla, viisinkertainen makroalbuminurisilla ja lähes 12-kertainen loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla normoalbuminurisiin verrattuna. Kuten taulukosta 4 nähdään, pulssipaine kasvaa munuaisten vajaatoiminnan etenemisen myötä. Tyypin 1 diabeetikoista mikroalbuminuria ilmaantuu 20-30 %:lle taudin kestätyä 15 vuotta [40]. Puolella se etenee manifestoituneeksi munuaisten vajaatoiminnaksi. Tähän vaikuttavat keskeisesti verensokerin ja verenpaineen hoitotasapaino.

HbA1c >74,9 mmol/mol yhdistyi suurempaan kuolleisuuteen kuin hyvän hoitotasapainon (<58,5 mmol/mol) potilailla. Tutkimuksessa pulssipaineen suhteen ei eri HbA1c-ryhmien välillä ollut juurikaan merkittävää eroa eloonjäämiskäyriä vertailemalla. Kaplan-Meier –menetelmällä analysoituna suurempi kuolleisuus oli korkeamman pulssipaineen ryhmässä, riippumatta HbA1c-tasapainosta.

Tutkimuksen vahvuuksia olivat suuri aineistomäärä ja voima, sekä maantieteellisesti koko maan kattava tasainen asutuksen mukainen alueellinen jakautuminen. Aineistomme seurantarekisteri on 100 % kattava ja luotettava. Heikkoutena voidaan pitää poikittaistutkimuksen vain yhteen ajankohtaan rajoittuvaa tarkastelua. Verenpaineen mittaukseen voinee liittyä virheellistä variaatiota valkotakkihypertension, mittareiden tai mittausta edeltävän liian lyhyen istumisen vuoksi. Virheellisiä arvoja pyrimme minimoimaan mittaamalla verenpaineen kahdesti. Mikäli ero oli suuri, tehtiin kolmas mittaus, ja tuloksissa huomioittin vain jälkimmäiset kaksi verenpainelukemaa. Mittaustulokseen vaikuttanee myös mittaustapa. Tutkimuksen alkuvuosina käytössä

olivat vielä elohopeaverenpainemittarit, jotka sittemmin korvautuivat Omron-automaattimittareilla.

Kirjallisuuskatsauksen perusteella tutkimuksia pulssipaineen yhteydestä kuolleisuuteen löytyy useita, mutta tyypin 1 diabetesta sairastavilla tätä on tutkittu varsin vähän. Aiemmasta löytyy yksi tutkimus, jossa Theilade S. et al. osoitti vuonna 2012 tyypin 1 diabetespotilailla kohonneen pulssipaineen ennustavan itsenäisesti kuolleisuutta, sydän- ja verisuonisairautta sekä munuaistaudin etenemistä loppuvaiheen munuaistaudiksi [41]. Tämä tulos on ristiriidassa tutkimusryhmämme aiemman tutkimuksen kanssa, jossa pulssipaineen ja munuaistaudin etenemisen välillä ei havaittu yhteyttä [15]. Lisätutkimukset tulevat tarpeeseen tuomaan lisää tietoa aiheesta. Kuolleisuuden osalta tutkimustuloksemme ovat yhteneväiset, joten tämän perusteella tulos edelleen vahvistaa pulssipaineen merkittävyyttä tyypin 1 diabetespotilaiden ennusteen kannalta.

7. Johtopäätökset

Tutkimus osoittaa, että pulssipaine on merkittävä kuolleisuuden riskitekijä tyypin 1 diabeetikoilla. Muita pulssipaineeseen liittyvän kuolleisuuden riskitekijöitä ovat nefropatia, miessukupuoli ja huono glukoositasapaino. Tutkimuksessa osoitimme, että pulssipaine toimii kuolleisuuden ennustetekijänä sukupuolesta, pitkäaikaissokerista ja diabeettisesta munuaistaudista riippumatta.

Vastaanotolla verenpaineen mittaaminen kuuluu diabeteksen seurantakäytien rutiiniin. Pulssipaine yhdistää tiedot systolisesta ja diastolisesta verenpaineesta. Sen voisi helposti ottaa laajalti käyttöön kliinisessä työssä ennen kaikkea helppona, yksinkertaisena ja halpana käytännön työkaluna samaan tapaan kuin esimerkiksi lihavuuden arvioissa pituudesta ja painosta laskettu kehon painoindeksi. Pulssipaineen käytön hyödyllisyyttä voitaneen arvioida jatkossa klinikassa diabeteksen sairastavuutta ja kuolleisuutta ennaltaehkäisevässä työssä.

Lähdeluettelo

1. Harjutsalo, V., L. Sjöberg, and J. Tuomilehto, *Time trends in the incidence of type 1 diabetes in Finnish children: a cohort study*. The Lancet, 2008. **371**(9626): p. 1777-1782.
2. *Insuliininpuutosdiabetes. Käypä-hoito-suositus*. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Sisätautilääkäreiden yhdistyksen ja Diabetesliiton Lääkärineuvoston asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2018 (viitattu 07.05.2019). Saatavilla myös internetissä: www.kaypahoito.fi
3. Bommer, C., et al., *Global Economic Burden of Diabetes in Adults: Projections From 2015 to 2030*. Diabetes Care, 2018. **41**(5): p. 963-970.
4. Hyoty, H., F. Leon, and M. Knip, *Developing a vaccine for type 1 diabetes by targeting coxsackievirus B*. Expert Rev Vaccines, 2018. **17**(12): p. 1071-1083.
5. Lu, K., B. Su, and X. Meng, *Recent Advances in the Development of Vaccines for Diabetes, Hypertension, and Atherosclerosis*. J Diabetes Res, 2018. **2018**: p. 1638462.
6. Zhou, X., et al., *Tolerogenic Vaccine Composed with Islet Derived Multi-peptides and Cyclosporin A Induces pTreg and Prevents Type 1 Diabetes in Murine Model*. Hum Vaccin Immunother, 2019.
7. Gordin, D., *The effect of blood glucose on the vasculature in young patients with type 1 diabetes*, in *Folkhälsan Research Center, University of Helsinki, Faculty of Medicine, Institute of Clinical Medicine, Division of Nephrology 2008*, University of Helsinki: Helsinki, Finland.
8. Reusch, J.E.B., *Diabetes, microvascular complications, and cardiovascular complications: what is it about glucose?* The Journal of Clinical Investigation, 2003. **112**(8): p. 986-988.
9. Marcovecchio, M.L., M. Lucantoni, and F. Chiarelli, *Role of Chronic and Acute Hyperglycemia in the Development of Diabetes Complications*. Diabetes Technology & Therapeutics, 2011. **13**(3): p. 389-394.
10. *Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes*. New England Journal of Medicine, 2008. **358**(24): p. 2560-2572.
11. Groop, P.-H., et al., *The Presence and Severity of Chronic Kidney Disease Predicts All-Cause Mortality in Type 1 Diabetes*. Diabetes, 2009. **58**(7): p. 1651-1658.
12. Morrish, N.J., et al., *Mortality and causes of death in the WHO multinational study of vascular disease in diabetes*. Diabetologia, 2001. **44**(2): p. S14.
13. Benetos, A., et al., *Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population*. Hypertension, 1997. **30**(6): p. 1410-5.
14. Protogerou, A.D., et al., *Longitudinal Changes in Mean and Pulse Pressure, and All-Cause Mortality: Data From 71,629 Untreated Normotensive Individuals*. Am J Hypertens, 2017. **30**(11): p. 1093-1099.
15. Gordin, D., et al., *Pulse pressure predicts incident cardiovascular disease but not diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes (The FinnDiane Study)*. Diabetes Care, 2011. **34**(4): p. 886-91.
16. Ronnback, M., et al., *Altered age-related blood pressure pattern in type 1 diabetes*. Circulation, 2004. **110**(9): p. 1076-82.
17. Franklin, S.S., et al., *Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study*. Circulation, 1997. **96**(1): p. 308-15.
18. Buford, T.W., *Hypertension and aging*. Ageing Res Rev, 2016. **26**: p. 96-111.
19. *Kohonnut verenpaine. Käypä hoito -suositus*. 2014; Available from: www.kaypahoito.fi.

20. *Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. Intersalt Cooperative Research Group.* Bmj, 1988. **297**(6644): p. 319-28.
21. Mueller, N.T., et al., *Association of Age With Blood Pressure Across the Lifespan in Isolated Yanomami and Yekwana Villages* Association of Age With Blood Pressure Across the Lifespan in Isolated Yanomami and Yekwana Villages Letters. JAMA Cardiology, 2018. **3**(12): p. 1247-1249.
22. Franklin, S.S., et al., *Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart Disease? The Framingham heart study.* Circulation, 1999. **100**(4): p. 354-60.
23. Haider, A.W., et al., *Systolic Blood Pressure, Diastolic Blood Pressure, and Pulse Pressure as Predictors of Risk for Congestive Heart Failure in the Framingham Heart Study.* Annals of Internal Medicine, 2003. **138**(1): p. 10-16.
24. Franklin, S.S., et al., *Hemodynamic Patterns of Age-Related Changes in Blood Pressure.* Circulation, 1997. **96**(1): p. 308-315.
25. Gordin, D., et al., *Arterial stiffness and vascular complications in patients with type 1 diabetes: the Finnish Diabetic Nephropathy (FinnDiane) Study.* Ann Med, 2012. **44**(2): p. 196-204.
26. Schram, M.T., et al., *Diabetes, pulse pressure and cardiovascular mortality: the Hoorn Study.* J Hypertens, 2002. **20**(9): p. 1743-51.
27. Ronnback, M., et al., *Complex relationship between blood pressure and mortality in type 2 diabetic patients: a follow-up of the Botnia Study.* Hypertension, 2006. **47**(2): p. 168-73.
28. Syväne, M., *Metabolinen oireyhtymä. Lääkärin käsikirja.* 2018.
29. Thorn, L.M., et al., *Metabolic syndrome in type 1 diabetes: association with diabetic nephropathy and glycemic control (the FinnDiane study).* Diabetes Care, 2005. **28**(8): p. 2019-24.
30. Thorn, L.M., et al., *Metabolic syndrome as a risk factor for cardiovascular disease, mortality, and progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetes.* Diabetes care, 2009. **32**(5): p. 950-952.
31. Soedamah-Muthu, S.S., et al., *Relationship between risk factors and mortality in type 1 diabetic patients in Europe: the EURODIAB Prospective Complications Study (PCS).* Diabetes care, 2008. **31**(7): p. 1360-1366.
32. Levey, A.S., et al., *A new equation to estimate glomerular filtration rate.* Ann Intern Med, 2009. **150**(9): p. 604-12.
33. Glynn, R.J., et al., *Pulse Pressure and Mortality in Older People.* JAMA Internal Medicine, 2000. **160**(18): p. 2765-2772.
34. Kannel, W.B., T. Gordon, and M.J. Schwartz, *Systolic versus diastolic blood pressure and risk of coronary heart disease: The Framingham study.* American Journal of Cardiology, 1971. **27**(4): p. 335-346.
35. Vaccarino, V., T.R. Holford, and H.M. Krumholz, *Pulse pressure and risk for myocardial infarction and heart failure in the elderly.* Journal of the American College of Cardiology, 2000. **36**(1): p. 130-138.
36. Benetos, A., et al., *Pulse pressure and cardiovascular mortality in normotensive and hypertensive subjects.* Hypertension, 1998. **32**(3): p. 560-4.
37. Natarajan, S., et al., *Sex Differences in Risk for Coronary Heart Disease Mortality Associated With Diabetes and Established Coronary Heart Disease.* JAMA Internal Medicine, 2003. **163**(14): p. 1735-1740.
38. Mendelsohn, M.E. and R.H. Karas, *The Protective Effects of Estrogen on the Cardiovascular System.* New England Journal of Medicine, 1999. **340**(23): p. 1801-1811.

39. Xing, D., et al., *Estrogen and Mechanisms of Vascular Protection*. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2009. **29**(3): p. 289-295.
40. *Diabeettinen nefropatia. Käypä hoito -suositus*. 2007; Available from: <https://www.kaypahoito.fi/hoi50060>.
41. Theilade, S., et al., *Arterial stiffness and endothelial dysfunction independently and synergistically predict cardiovascular and renal outcome in patients with type 1 diabetes*. *Diabet Med*, 2012. **29**(8): p. 990-4.

Taulukko 1. Potilastiedot alkutilanteessa pulssipaineen neljänneksiin jaettuna.

	PPq1	PPq2	PPq3	PPq4	P-arvo
Potilaat (N)	1112	1140	1103	1084	
Sukupuoli (% nainen)	59,17	48,60	41,61	41,61	<0,001
Ikä (vuosia)	32,4 ± 9,1	35,6 ± 10,1	38,9 ± 11,2	46,4 ± 11,8	<0,001
Kesto (vuosia)	16,7 ± 9,5	18,9 ± 11,0	22,8 ± 11,9	30,8 ± 11,8	<0,001
Sairastumisikä (vuosia)	15,8 ± 9,4	16,7 ± 9,4	16,1 ± 9,1	15,6 ± 9,1	0,036
BMI (kg/m ²)	24,7 ± 3,6	25,0 ± 3,5	25,2 ± 3,5	25,4 ± 3,8	<0,001
HbA _{1c} (mmol/mol)	69,5 ± 17,8	68,2 ± 16,4	68,3 ± 15,1	69,0 ± 15,1	0,176
HbA _{1c} (%)	8,5 ± 1,6	8,4 ± 1,5	8,4 ± 1,4	8,5 ± 1,4	0,176
Kokonaiskolesteroli (mmol/L)	4,9 ± 1,0	4,9 ± 0,9	4,9 ± 1,0	5,1 ± 1,1	<0,001
HDL-kolesteroli (mmol/L)	1,3 ± 0,4	1,3 ± 0,4	1,3 ± 0,4	1,4 ± 0,4	0,774
LDL-kolesteroli (mmol/L)	3,0 ± 0,8	3,0 ± 0,8	3,0 ± 0,9	3,2 ± 0,9	<0,001
Triglyseridit (mmol/L)	1,0 (0,8-1,4)	1,0 (0,8-1,4)	1,0 (0,8-1,5)	1,1 (0,8-1,6)	<0,001
Diastolinen verenpaine (mmHg)	80,0 ± 9,1	80,0 ± 9,7	78,9 ± 10,0	79,7 ± 11,2	0,069
PP (mmHg)	37,6 ± 4,8	48,0 ± 2,4	57,6 ± 3,2	77,6 ± 12,5	<0,001
Aiempi CVD (%)	7,1	10,1	15,3	33,1	<0,001
Verenpainelääkitys (%)	24,1	30,3	39,9	66,2	<0,001
eGFR (ml/min/1.73m ²)	93 (4-162)	92 (4-170)	92 (4-159)	72 (4-154)	<0,001
Diabeettinen nefropatia (%)	7,8	10,3	11,5	23,2	<0,001

Luvut on esitetty keskiarvona standardideviaatioineen normaalijakautuneiden suureiden suhteen, muiden osalta mediaanina ja kvartiilivälinä. PP1-4 = pulssipainekvartiilit matalimmasta korkeimpaan. CVD = sydän- ja verisuonisairaus. eGFR = laskennallinen glomerulusten suodatusnopeus.

Taulukko 2. Tutkimusaineiston karakterisointi jaettuna kuolleisuuden mukaan.

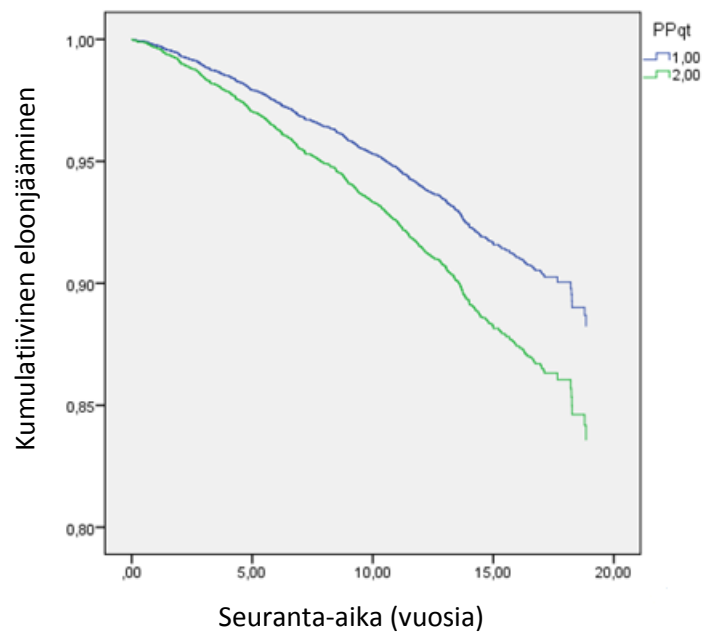
	Kuollut	Elossa	P-arvo
Potilaat (N)	713	3662	
Sukupuoli (% naisia)	38,8	49,8	<0,001
Ikä (vuosia)	47,0 ± 10,7	36,6 ± 11,2	<0,001
Kesto (vuosia)	31,8 ± 10,5	20,4 ± 11,8	<0,001
Sairastumisikä (vuosia)	15,2 ± 9,0	16,2 ± 9,3	<0,001
BMI (kg/m ²)	25,0 ± 4,2	25,1 ± 3,5	0,544
HbA _{1c} (mmol/mol)	73,1 ± 17,4	68,0 ± 15,7	<0,001
HbA _{1c} (%)	8,8 ± 1,6	8,4 ± 1,4	
Kokonaiskolesteroli (mmol/L)	5,3 ± 1,1	4,9 ± 0,9	<0,001
HDL-kolesteroli (mmol/L)	1,3 ± 0,4	1,4 ± 0,4	<0,001
LDL-kolesteroli (mmol/L)	3,3 ± 1,0	3,0 ± 0,8	<0,001
Triglyseridit (mmol/L)	1,3 (1,0-1,9)	1,0 (0,8-1,4)	<0,001
Diastolinen verenpaine (mmHg)	81,6 ± 11,4	79,2 ± 9,7	<0,001
PP (mmHg)	66,2 ± 19,4	52,9 ± 14,6	<0,001
Aiempi CVD (%)	47,1	10,5	<0,001
Verenpainelääkitys (%)	79,0	32,3	<0,001
eGFR (ml/min/1.73m ²)	56 (30-81)	93 (77-108)	<0,001
Diabeettinen nefropatia (%)	37,1	9,3	<0,001

Luvut on esitetty keskiarvona standardideviaatioineen normaalijakautuneiden suureiden suhteen, muiden osalta mediaanina ja kvartiilivälinä. PP = pulssipaine. CVD = sydän- ja verisuonisairaus. eGFR = laskennallinen glomerulusten suodatusnopeus.

Taulukko 3. Pulssipainekvartiilien riskisuhde kuolleisuudelle laskettuna Cox – regressioanalyysillä.

	Riskisuhde (95% luottamusväli)	P-arvo
Malli 1		
PPq1	1,00 (referenssi)	
PPq2	1,123 (0,838-1,504)	0,437
PPq3	1,530 (1,164-2,012)	<0,001
PPq4	2,715 (2,081-3,542)	<0,001
Malli 2		
PPq1	1,00 (referenssi)	
PPq2	1,088 (0,812-1,458)	0,572
PPq3	1,467 (1,115-1,929)	<0,001
PPq4	2,613 (2,005-3,405)	<0,001
Malli 3		
PPq1	1,00 (referenssi)	
PPq2	1,226 (0,905-1,661)	0,188
PPq3	1,593 (1,196-2,121)	<0,001
PPq4	2,673 (2,027-3,523)	<0,001
Malli 4		
PPq1	1,00 (referenssi)	
PPq2	1,021 (0,753-1,385)	0,893
PPq3	1,306 (0,980-1,740)	0,069
PPq4	1,651 (1,247-2,185)	<0,001
Malli 5		
PPq1-3	1,00	
PPq4	1,435 (1,210-1,700)	<0,001

Malli 1 esittää kuolleisuuden riskitiheyksien suhteen korjattuna Coxin regressiolla ikä huomioiden. Mallissa 2 ovat mukana staattiset muuttujat ikä ja sukupuoli. Malli 3 sisältää mallin 2 ja liikkuvat muuttujat (BMI, HbA1c ja triglyseridit). Mallissa 4 on edellisten lisäksi mukana eGFR. Malli 5 yhdistää kolme matalimman pulssipaineen ryhmää (PPq1-3), joita yhdessä verrattiin korkeimman pulssipaineen ryhmään PPq4. Mallissa 5 mukana ovat samat tekijät kuin mallissa 4. PPq1-4 = pulssipainekvartiilit matalimmasta korkeimpaan. Referenssinä pidettiin PPq1 kaikissa muissa paitsi mallissa 5, jossa referenssinä on yhdistelmäryhmä PPq1-3.



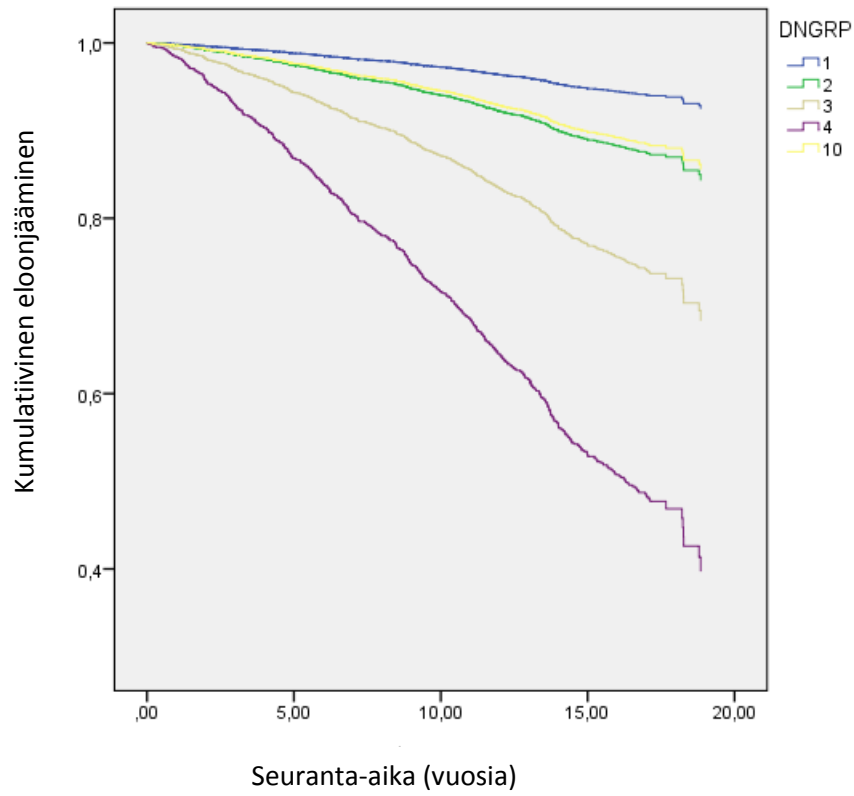
Kuva 1. PPq1-3 vs. PPq4. Eloojäämiskäyrät pulssipaineneljänneksien mukaan. Sininen käyrä esittää kolmea matalinta pulssipaineneljänneistä (PPq1-3), vihreä suurimman pulssipaineen neljänneistä (PPq4).

Taulukko 4. Cox regressio –analyysit osatavoitteiden 2-4 osalta: miten pulssipaine vaikuttaa kuolleisuuteen sukupuolen, munuaisstatuksen ja HbA_{1c}:n suhteen.

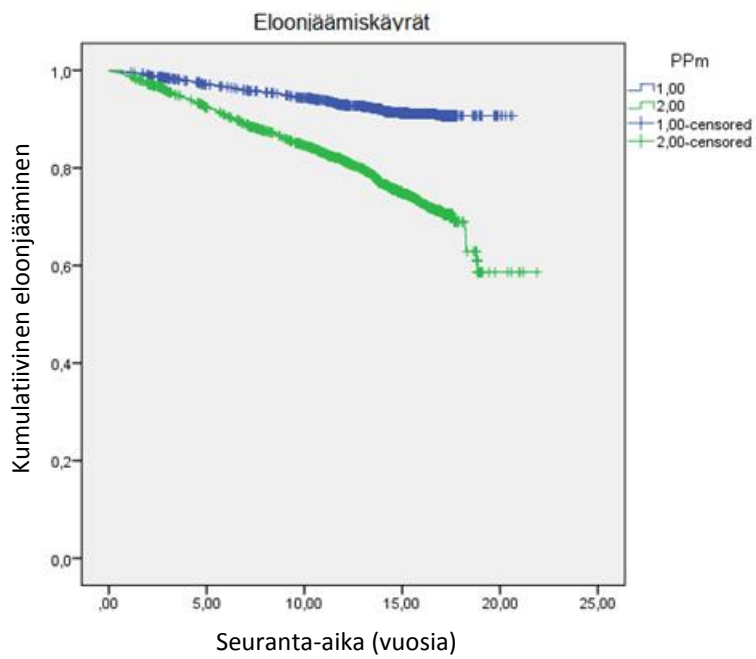
	Riskisuhde (95% luottamusväli)	P-arvo
Sukupuoli:		
nainen	1,000 (referenssi)	
mies	1,288 (1,099-1,509)	<0,001
Munuaisstatus:		
normoalbuminuria	1,000 (referenssi)	
mikroalbuminuria	2,191 (1,668-2,878)	<0,001
makroalbuminuria	4,911 (3,934-6,130)	<0,001
ESRD	11,903 (9,458-14,978)	<0,001
HbA _{1c} :		
hyvä	1,000 (referenssi)	
kohtalainen	1,091 (0,884-1,346)	0,420
huono	1,554 (1,252-1,928)	<0,001

Kunkin muuttujan ensimmäistä luokkaa pidettiin referenssinä, johon muita luokkia verrattiin.

Tulokset on esitetty mediaanina ja kvartiilivälinä.



Kuva 2. Eloinjäämiskäyrät munuaisten toiminnan suhteen. 1 = normoalbuminuria, 2 = mikroalbuminuria, 3 = makroalbuminuria, 4 = ESRD, 10 = luokittelematon.



Kuva 3. Eloonjäämiskäyrät pulssipaineen mediaanin suhteen jaettuna mediaanin ylä- ja alapuoliseen ryhmään. PPm1 = pulssipaineen mediaanin alapuolinen ryhmä. PPm2 = pulssipaineen mediaanin yläpuolinen ryhmä.

Taulukko 5. Kaplan-Meier analyysit pulssipaineen mediaanin ylä- ja alapuolisissa ryhmissä.

	Eloonjäämisaika (vuosia)		P-arvo
	PPm1	PPm2	
Pulssipaineen mediaanin ylä- ja alapuoliset ryhmät	19,47	17,74	<0,001
Sukupuoli:			
Mies	18,78	17,54	<0,001
Nainen	19,81	17,51	<0,001
HbA _{1c} :			
Hyvä tasapaino (tp)	19,47	17,71	<0,001
Kohtalainen tp	19,54	18,59	<0,001
Huono tp	18,72	16,22	<0,001
Munuaisstatus:			
DNGRP1	20,23	18,34	<0,001
DNGRP2	18,66	19,27	<0,001
DNGRP3	15,57	13,26	<0,001

PPm1 = pulssipaineen mediaanin alapuolinen ryhmä. PPm2 = pulssipaineen yläpuolinen ryhmä.
DNGRP1 = normoalbuminuria, DNGRP2 = mikroalbuminuria, DNGRP3 = yhdistetty makroalbuminuria + loppuvaiheen munuaistauti.