

Daniel Gordin, Stefanie Hägg-Holmberg, Juha Martola, Ron Liebkind,  
Lena Thorn, Hanna Jokinen ja Jukka Putaala

## Tyyppin 1 diabetespotilaan aivoverenkiertosairus

Aivoverenkiertosairauksia ilmenee tyyppin 1 diabetespotilailla usein jo nuorella iällä. Komplikaatioiden vakavuudesta huolimatta aiheesta on tutkittua tietoa vain niukasti. Diabetespotilaan aivoverisuonisairaus liittyy huonoon verengluukoositasapainoon, korkeaan verenpaineeseen ja diabeteksen mikrovaskulaarisiin komplikaatioihin, ennen kaikkea diabeettiseen nefropatiaan. Aiemmasta käsityksestä poiketen aivojen verenkiertosairus vaikuttaisi olevan valtaosin mikrovaskulaarinen eikä makrovaskulaarinen komplikaatio. Aivojen pienten suonten taudin tiedetään ennustavan kognitiivisten toimintojen heikentymistä ja ennen aikaista kuolemaa. Tyyppin 1 diabetespotilaiden aivoverenkiertohäiriöiden parempi tuntemus on tärkeää, jotta tämä vakava liitännäissairaus voidaan tulevaisuudessa tunnistaa, hoitaa ja estää paremmin.

**D**iabeteksessa verenkiertoelimistön liitännäissairaudet ovat sairauden vakavin ilmentymä. Vaikka tyyppin 1 diabeetikot ovat yliedustettuina aivoverenkiertohäiriön saaneiden potilaiden joukossa, asiaa on tutkittu vähän (1).

Nuorten aivoinfarkttein saaneiden tyyppin 1 diabeetikkojen neurologinen oireisto on vaikeampi ja ennuste huonompi kuin diabetesta sairastamattomien (1). Myös neurologisesti oireettomilla tyyppin 1 diabeetikoilla on todettu valkean aineen muutoksia, lakuunainfarkteja ja mikroverenvuotoja aivojen magneettikuvauksissa (2). Pienten suonten taudin tiedetään muissa potilasryhmissä liittyvän kognitiivisiin häiriöihin ja ennustavan ennen aikaista kuolemaa (3–6).

### Epidemiologiaa

Ikä tyyppin 1 diabeteksen diagnosointihetkellä ja taudin kesto määrittelevät keskeisesti potilaan elinajan odotetta ja riskiä sairastua sydän- ja verisuonitauteihin. Tyyppin 1 diabeteksen yhteydessä aivoverenkiertohäiriöt ilmaantuvat

muuhun väestöön suhteutettuna poikkeuksellisen varhain (7).

Yli 4 000 henkilön yhdeksän seurantavuotta käsittäneessä aineistossamme osana kansallista FinnDiane-tutkimusta tyyppin 1 diabeetikoiden aivoverenkiertohäiriöiden ilmaantuvuus oli 406/100 000 henkilövuotta eli yli kaksinkertainen verrattuna ilmaantuvuuteen Suomessa keskimäärin (8,9). Ruotsalaistutkimuksen mukaan kymmenvuotiaana tai aiemmin diagnosoituun tyyppin 1 diabetekseen liittyy yli kaksinkertainen riski sairastua aivoverenkiertohäiriöön verrattuna 26–30-vuotiaana diabetekseen sairastuneisiin (10). Toisaalta nuorena aikuisenakin tyyppin 1 diabeetikoiden aivoverenkiertohäiriöriski on kolminkertainen taustaväestöön nähden. Aiemman meta-analyysin mukaan diabetesta sairastavien riski sairastua aivoverenkiertohäiriöön on 37 % suurempi kuin miesten (11).

Aivoverenkiertohäiriöihin sairastumisen riski eroaa merkittävästi tyyppien 1 ja 2 diabetesta sairastavien osalta. Ruotsalaisessa etenevässä väestöpohjaisessa otoksessa vertailtiin tyyppin 1 ja 2 diabetekseen liittyvää aivoinfarkttriskiä taustaväestön riskiin (12). Tyyppin 1 diabetek-

seen liittyi yli 2,5-kertainen aivoinfarktiriski taustaväestöön verrattuna, ja riski oli suunnilleen samansuuruinen kuin sydämen vajaatoiminnan sekä hieman pienempi kuin sydäninfarktin riski.

Tyyppin 2 diabeetikoiden aivoinfarktiriski oli pienempi (1,7-kertainen) kuin tyyppin 1 diabeetikoiden. Tyyppin 1 diabeteksen mediaanikesto oli 28 vuotta ja tyyppin 2 diabeteksen vain neljä vuotta, joskin seurannan alkaessa tyyppin 1 diabeetikot olivat keskimäärin kuusi vuotta nuorempia kuin tyyppin 2 diabeetikot.

Tyyppin 1 diabeetikoiden aivoverenvuodoista (aivojen sisäinen tai lukinkalvonalainen verenvuoto) on niukasti tutkimustietoa. Omassa aineistossamme kolmasosa aivoverenkiertohäiriöistä oli aivojen sisäisiä verenvuotoja eli osuus taustaväestöön (15 %) verrattuna oli kaksinkertainen (8). Suuressa yli 33 000 tyyppin 1 diabeetikkoa käsittäneessä tutkimuksessa aivoverenvuodon riski oli 2,5-kertainen, joten se ei mainittavasti eronnut edellä esittämästämme aivoinfarktin riskisuhteesta (13).

Toisessa, vanhemmassa yhdysvaltalaisaineistoon perustuvassa naispotilaiden seuranta-tutkimuksessa tyyppin 1 diabetekseen liitettiin diabetesta sairastamattomiin verrattuna liki nelinkertainen aivoverenvuotoriski, mutta tyyppin 2 diabetekseen ei havaittu liittyvän suurentunutta aivoverenvuotoriskiä (14). Omassa aineistossamme tyyppin 1 diabeetikoiden lukinkalvonalaisen verenvuodon ilmaantuvuus oli 41/100 000 henkilövuotta eli noin nelinkertainen taustaväestöön nähden (15).

## Onko tyyppin 1 diabeetikon aivoverenkiertosairaus mikro- vai makrovaskulaarikomplikaatio?

Aivoverenkiertohäiriöiden luonteen selvittäminen on keskeistä, jotta sairauden mahdolliset riskitekijät voidaan tunnistaa ja hoito räätälöidä. Iskeemisen aivoverenkiertohäiriön etiologiset tekijät jaetaan klassisesti suurten suonten ateroskleroosiin kaulavaltimoissa tai suurissa kallonsisäisissä valtimorungoissa, aivojen pienten suonten tautiin, sydänperäisiin embolialähteisiin, harvinaisiin syihin sekä salasyntyisiin aiheuttajiin (9).

Edellä luetelluista mikrovaskulaarisia mekanismeja edustavat pienten suonten tauti sekä osa harvinaisten ja salasyntyisten ryhmään kuuluvista syistä. Suurten suonten ateroskleroosi on makrovaskulaarinen tauti. Sydänperäinen embolisaatio ei ole valtimotauti, vaan hyytymä syntyy sydämessä (joskus laskimopuolella) ja embolus kulkeutuu aivovaltimoihin, usein suurten aivovaltimoiden tyviin. Kyse ei tällöin ole varsinaisesta valtimotaudista.

Lakuunainfarktilta tarkoitetaan aivojen parenkyymien kuvantamisessa osoitettavaa aivojen syvien osien läpäisevien hiusvaltimoiden tukoksesta aiheutunutta pienialaista vauriomuutosta, jonka taustamekanisminä ajatellaan tyyppillisesti aivojen pienten suonten tautia. Suomalaisessa aineistossamme, johon kuului nuoria tyyppin 1 diabeetikoita ja nuoria aivoinfarktipotilaita (keski-ikä 37 ja 41 vuotta vastavasti), yli puolella diabeetikoista aivoinfarkti oli piirteiltään lakunaarinen ja liittyi muihin mikrovaskulaarisiin komplikaatioihin (**TAULUKKO**) (1,8).

Kuten edellä mainittiin, omissa aineistossamme vammoihin liittymättömät aivojen sisäiset verenvuodot käsittivät kolmanneksen kaikista tyyppin 1 diabeetikoiden aivoverenkiertohäiriöistä. Vastaavia tuloksia on raportoitu yhdysvaltalaisesta tyyppin 1 diabetespotilaiden aineistosta (7). Verrattuna tyyppin 2 diabeetikoihin ja diabetesta sairastamattomiin tyyppin 1 diabeetikkojen verenvuodot sijaitsivat useammin aivojen syvemmissä osissa ja aivorungossa, mikä viittaa pienten suonten vaurioihin vuodon taustalla (8,16,17). Kuolleisuus oli tässä potilasryhmässä suuri, noin 50 % viiden vuoden aikana, mikä poikkeaa mielikuvasta, jonka mukaan pienten suonten tautiin liittyvien vaurioiden seuraukset olisivat pieniä.

Tyyppin 1 diabeetikkojen lukinkalvonalainen verenvuoto osoittautui sekä oletettavasti pikemminkin mikro- kuin makrovaskulaariseksi ilmentymäksi (15). Aineistomme potilaista kahdella kolmanneksella lukinkalvonalaisen verenvuodon etiologia osoittautui aneurysmaan liittymättömäksi (vuotavaa aneurysmaa ei siis voitu todeta), kun tämän lukinkalvonalaisen verenvuodon tyyppin osuus väestötutkimuksissa on noin 10 % (**KUVA 1 A**). Aneurysmaan liitty-

**TAULUKKO.** Tyypin 1 ja tyypin 2 diabetesta sairastavien potilaiden kliinisiä ja aivoverenkiertohäiriöihin liittyviä piirteitä.

Ominaisuus	Tyypin 1 diabetes	Tyypin 2 diabetes
Keskimääräinen sairastumisikä aivoverenkiertohäiriöön	Noiin 40 (45) vuotta <sup>1</sup>	Noiin 72 vuotta
Diabeteksen mediaanikesto aivoverenkiertohäiriön sattuessa	28 (30) vuotta <sup>1</sup>	4 vuotta
Sukupuolen vaikutus	Naisilla (miehillä) suurempi sairastumisriski	Naisilla suurempi sairastumisriski
Aivoverenkiertohäiriöiden tärkeimmät riskitekijät	Diabeettinen nefropatia ja retinopatia, diabeteksen kesto ja varhainen sairastumisikä, kohonnut verenpaine, tupakointi, suurentunut HbA <sub>1c</sub> -arvo, insuliiniresistenssi	Ikä, sukupuoli, kohonnut verenpaine, eteisvärinä, suurentunut HbA <sub>1c</sub> -arvo, tupakointi, suurentunut LDL-kolesterolipitoisuus, pieni HDL-kolesterolipitoisuus, diabeteksen kesto, diabeettinen nefropatia, aiempi aivoinfarkti
Aivoinfarktin erityispiirteitä	Lakuunainfarkti yleisin alatyypin 1, mikä viittaa aivojen pienten suonten tautiin	Lakuunainfarkti yleisin alatyypin 2, mutta taustalla tyypin 1 diabetespotilaita useammin suurten suonten ateroskleroosia
Aivojen verenvuodon erityispiirteitä	Aivorunkovuotoja tyypin 2 diabetespotilaita useammin	Lobaarisia vuotoja tyypin 1 diabetespotilaita useammin
Lukinkalvonalaiset verenvuodot	Ei-aneurysmaalaisia vuotoja suhteellisesti enemmän kuin väestössä	Tyypillisesti aneurysmaalaisia vuotoja
Keskeisimmät kognitiiviset oireet	Tiedonkäsittelyn hidastuminen, toiminnanohjauksen vaikeudet	Tiedonkäsittelyn hidastuminen, toiminnanohjauksen vaikeudet, muistin heikentyminen

<sup>1</sup>Suluissa olevat luvut kuvaavat omissa kotimaisissa aineistossamme esiintyviä löydöksiä.

mättömän lukinkalvonalaisen verenvuodon on spekuloitu olevan mikrovaskulaarisen taudin ilmentymä, mutta tämän osoittamiseksi kaivataan lisätutkimuksia (15).

Tutkimuksemme neurologisesti oireettomista tyypin 1 diabeetikoista 19 %:lla havaittiin yllättäen aivojen magneettikuvauksessa pienten suonten vaurioitumiseen liittyviä iskeemisiä muutoksia, kuten lakuunainfarkteja ja valkean aineen hyperintensiivisyyden muutoksia, lisäksi jopa joka neljännellä havaittiin mikroverenvuotoja (**KUVAT 1 B ja C**) (2). Kahdella prosentilla potilaista todettiin lakuunainfarkteja. Vastaavia tuloksia on aiemmin raportoitu pienemmissä aineistoissa (18).

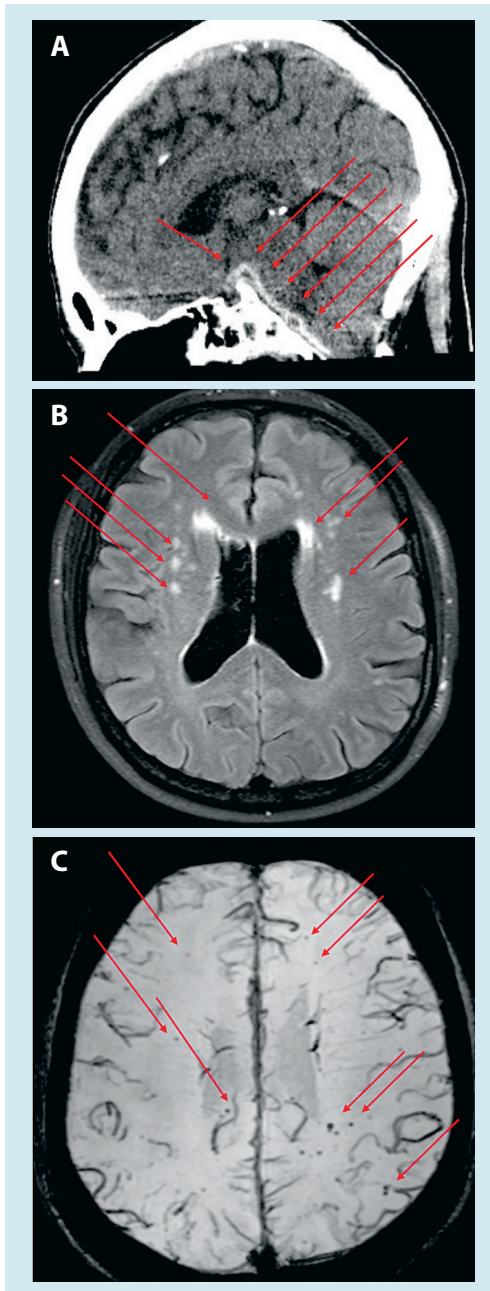
## Tyypin 1 diabetekseen liittyvät aivoverenkiertotautien riskitekijät

Tyypin 1 diabetekseen liittyvistä aivoverenkiertotautien riskitekijöistä on toistaiseksi verrattain vähän tietoa. Monissa tutkimuksissa

aivoverenkiertotautit on yhdistetty sydäntahtumien kanssa yhteiseksi päätapahtumaksi, vaikka riskitekijät saattavat erota.

Pienessä yhdysvaltalaisessa tutkimuksessa aivoverenkiertotautien itsenäisiksi riskitekijöiksi tunnistettiin diabeteksen kesto, diabeettinen nefropatia sekä ei-HDL-kolesterolin määrä (7). Omissa tutkimuksissamme olemme osoittaneet, että aivoverenkiertotautien riski liittyy vahvasti diabeettisiin mikrovaskulaarisiiin liittämissairauksiin. Tämä koskee etenkin nefropatiaa, mutta myös retinopatiaan liittyy lisääntynyt aivoverenkiertotautien riski (**TAULUKKO**). Proteinuria lisää riskiä viisinkertaisesti, loppuvaiheen munuaissairaus 7,5-kertaisesti ja laserhoidettu retinopatia kolminkertaisesti (8).

Aivoinfarktien ja aivoverenvuotojen osalta osoitimme osittain eroavia riskitekijöitä. Itsenäisesti aivoinfarktirikkiä lisäsivät diabeteksen kesto, diabeettinen nefropatia, koholla oleva systolinen verenpaine, tupakointi sekä glykosyloituneen hemoglobiinin (HbA<sub>1c</sub>) suurentunut arvo. Vastaavasti aivoverenvuotoriskiä lisäsivät



**KUVA 1.** Tyypin 1 diabeetikkojen pienten aivoverisuonten vaurioon liittyviä muutoksia ja löydöksiä. A) Pikkuaiivoteltan yläpuolinen ei-aneurysmaattinen lukinkalvonalainen verenvuoto piaalisten kollateraalisuonten alueella tietokonetomografiakuvassa. B) Subkortikaalisia ja periventrikulaarisia valkean aineen vaskulaarisdegeneratiivisia muutoksia neurologisesti oireettomalla henkilöllä FLAIR-magneettikuvassa (fluid-attenuated inversion recovery). C) Subkortikaalisia ja kortikaalisia mikroverenvuotoja neurologisesti oireettomalla henkilöllä magnetoituvuuskuvas- (susceptibility weighted imaging, SWI).

diabeettinen nefropatia, retinopatia, koholla oleva systolinen verenpaine sekä pieni painoindeksi (16). Viimeksi mainittu viittaa mahdollisesti heikompaan ravitsemustilaan ja on liitetty aivoverenvuotoriskiinkin myös taustaväestössä (19).

Kohonnut verenpaine on selitysosuudeltaan tärkein aivoverenkiertohäiriöiden riskitekijä väestössä (20). Kohonnut verenpaine on osoittautunut myös tyypin 1 diabeetikkojen aivoverenkiertohäiriöiden tärkeäksi riskitekijäksi (21,22).

Aivoverenkiertohäiriöiden riskitekijöitä tarkasteltiin myös laajassa Ruotsin diabetesrekisteriin pohjautuvassa tutkimuksessa, jossa osoitettiin, että suurempi riskitekijäkuorma lisäsi aivoverenkiertohäiriöiden riskiä jokaisen lisäriskitekijän mukaan (verenpaine vähintään 140/80 mmHg, LDL-kolesterolipitoisuus yli 3 mmol/l, HbA<sub>1c</sub>-arvo vähintään 53 mmol/mol, tupakointi ja albuminuria) (23). Ruotsin diabetesrekisterin tietojen pohjalta on voitu osoittaa, että heikentynyt glukoositasapaino sekä diabeettinen nefropatia lisäävät merkittävästi aivoinfarktien ja aivoverenvuotojen riskiä (13).

Eteisvärinä on tunnettu aivoverenkiertohäiriön riskitekijä taustaväestössä (24). Se ei kuitenkaan ole osoittautunut merkittäväksi riskitekijäksi tyypin 1 diabeteksen yhteydessä. Tämä voi selittyä sillä, että tyypin 1 diabetespotilaat sairastuvat aivoverenkiertohäiriöön verrattain nuorina, jolloin eteisvärinän esiintyvyys on pieni (21).

## Tyypin 1 diabetes ja kognitiiviset oireet

Diabetekseen liittyy suurentunut kognitiivisten häiriöiden esiintyvyys. Kriittisimmät ajankohdat kognitiivisten toimintojen kannalta ovat lapsuusikä keskushermoston voimakkaassa kehitysvaiheessa ja toisaalta myöhäinen aikuisikä ikääntymiseen liittyvien aivomuutosten yhteydessä. Diabeteksen mikro- ja makrovaskulaariset komplikaatiot korostavat kognitiivisia oireita.

Tyypin 1 diabeteksen yhteydessä kognitiiviset oireet ovat yleisesti kohtalaisen lieviä, mutta erityisesti aivoverenkiertoperäisten muutosten vuoksi osalla potilaista ilmenee kognitiivisten

toimintojen merkittävää heikentymistä (**TAU-LUKKO**). Tyypin 1 diabeetikoilla on todettu keski-ikässä kliinisesti merkittävää kognitiivisten toimintojen heikentymistä viisi kertaa yleisemmin kuin muilla samanikäisillä (28 % vs 5 %) (25). Yli 60-vuotiaista diabeetikoista jopa 48 %:lla on havaittu vastaavia kognitiivisia löydöksiä (26).

Kognitiivisten toimintojen osa-alueista psykomotorinen nopeus, tarkkaavuus, toiminnanohjaus, visuaalinen havainnointi ja yleinen kognitiivinen kyvykyys ovat meta-analyyysien perusteella alttiita tyypin 1 diabeteksen vaikutuksille (27,28). Terveisiin verrokkeihin nähden vaikutuskoot vaihtelevat ryhmätasolla pienistä keskisuuriin. Tiedonkäsittelyn hidastumista ja toiminnanohjauksen häiriöitä, kuten vaikeuksia tiedonkäsittelyn joustavuudessa ja hallinnassa, pidetään keskeisimpinä diabetekseen liittyvinä kognitiivisina muutoksina. Nämä aiheuttavat toissijaisesti muidenkin osa-alueiden heikentymistä. Toisin kuin tyypin 2 diabeteksessa, tyypin 1 diabetekseen liittyvää muistin ja oppimisen heikentymistä on pidetty vähäisempänä (27,29).

Kognitiiviset oireet ovat yhteydessä diabeteksen varhaiseen alkamiskään, sairauden kestoon, huonoon glukoositasapainoon sekä liitännäissairauksiin kuten retinopatiaan, nefropatiaan ja neuropatiaan (25,26,28). Diabeteksen komplikaatioina aivoinfarktit tai aivoverenvuodot voivat luonnollisesti aiheuttaa moninaisia ja vaikeitakin neuropsykologisia oirekuvia.

Myös subkliinisillä pienten suonten taudin aivolöydöksillä ja rakenteellisilla muutoksilla on yhteys kognitiivisten oireiden kehittymiseen. Kognitiivisen suoriutumisen – erityisesti tiedonkäsittelyn hidastumisen – on havaittu liittyvän muun muassa valkean aineen muutosten laajuuteen sekä alueellisiin poikkeavuuksiin valkean aineen mikrorakenteessa ja harmaan aineen tilavuudessa (3,4,30,31). Tutkimuksia ovat rajoittaneet suhteellisen pienet otoskoot, suppeat kognitiiviset testivalikoimat ja pitkätaimiseuran puuttuminen.

Kognitiivisen suoriutumisen osalta yksilöllinen vaihtelu on suurta, eikä kaikilla diabeetikoilla todeta oireita liitännäissairauksista tai aivomuutoksista huolimatta. Korkea koulutus-

## Ydinasiat

- ▶ Tyypin 1 diabeteksessa aivoverisuonisairaus nivoutuu vahvasti diabeteksen pienten suonten komplikaatioihin ja niiden riskitekijöihin.
- ▶ Tyypin 1 diabeetikon aivoverisuonisairaus näyttäisi olevan mikrovaskulaarikomplikaatio.
- ▶ Mikrovaskulaariset poikkeavuudet aivoissa puolestaan heikentävät kognitiivisia toimintoja.

ja kognitiivinen lähtötaso (kognitiivinen reservi) toimivat suojaavina tekijöinä ja vahvistavat edellytyksiä sietää aivojen patologisia muutoksia (32).

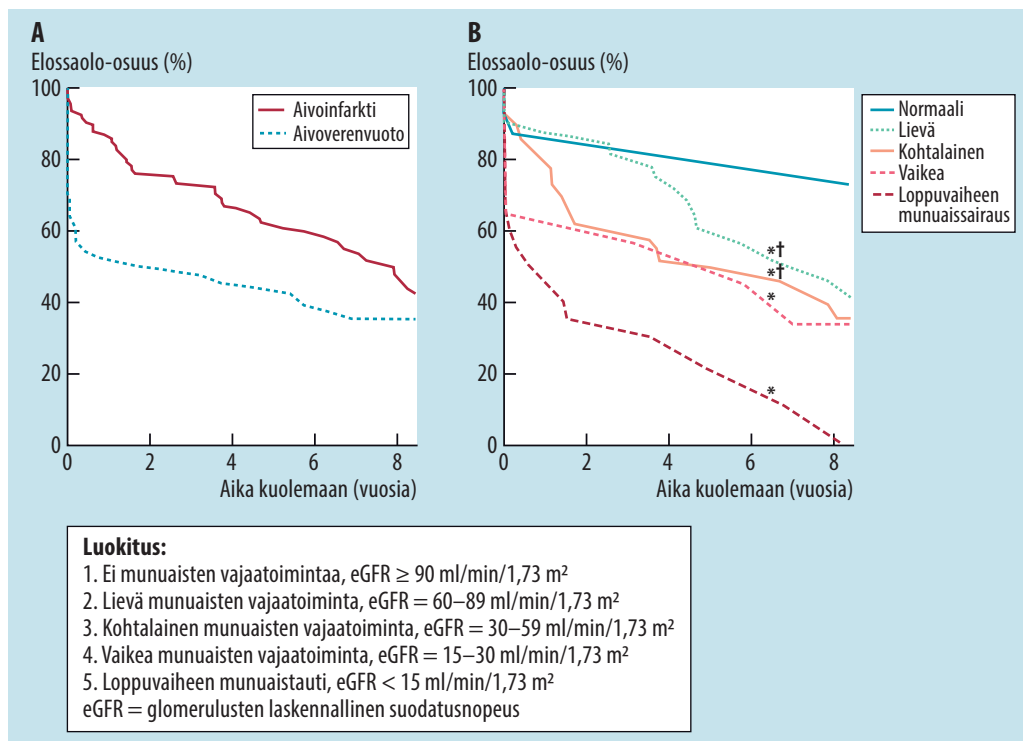
Diabeteksen kokonaisvaltaisessa hoidossa on tärkeää ottaa huomioon kognitiiviset oireet, koska niillä voi olla ratkaiseva merkitys potilaan toiminta- ja työkykyyn, elämänlaatuun, hoitomyöntyvyyteen ja siten ennusteeseenkin (29). Jos potilaalla on selvästi arkea haittaavia tiedonkäsittelyoireita, on syytä harkita ohjausta neuropsykologisiin jatkotutkimuksiin.

## Ennuste

Aivoverenkiertohäiriöiden hoitotulokset ovat parantuneet, minkä myötä aivoverenkiertohäiriöihin liittyvä kuolleisuus on vähentynyt (33). Väestössä ennuste riippuu keskeisesti aivoverenkiertohäiriön tyypistä, ja aivojen verenvuotojen osalta ennuste on heikompi kuin aivoinfarktin. Noin 20 % aivojen verenvuodon saaneista menehtyy kuukauden kuluessa, kun aivoinfarktin saaneista samassa ajassa menehtyy 5 % (34). Aivoinfarktin aiheuttaman vaurion laajuus vaikuttaa ennusteeseen. Kuolleisuus pienten suonten tautiin liittyvään (lakuuna)infarktiin on ensimmäisen kuukauden aikana 0–2 %, kun taas ei-lakunääriseen infarktiin liittyy suurempi kuolleisuus, 10–20 % (35).

Diabetes on vahva kuolleisuutta ennustava tekijä sairastetun aivoverenkiertohäiriön jäl-





**KUVA 2.** Tyypin 1 diabeetikoiden elossaolo-osuus sairastetun aivoverenkiertohäiriön jälkeen (30). **A)** Elossaalo-osuus aivoverenkiertohäiriön tyypin mukaan (\* =  $p < 0,05$  verrattuna aivoinfarktiin). **B)** Elossaalo-osuus kroonisen munuaisten vajaatoiminnan luokan mukaan (\* =  $p < 0,05$  verrattuna 1. luokkaan, eGFR > 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ja † =  $p < 0,05$  verrattuna 5. luokkaan, eGFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

keen. Varsinkin tyypin 1 diabetes vaikuttaa erityisesti nuorten, alle 50-vuotiaiden henkilöiden kuolleisuuteen (36). Vaikka tyypin 1 diabeetikot sairastuvat aivoverenkiertohäiriöön nuorempina, heidän ennusteensa aivoverenkiertohäiriöiden jälkeen on heikko. Pienessä yhdysvaltalaisutkimuksessa tyypin 1 diabeetikoiden kuolleisuus sairastetun aivoverenkiertohäiriön jälkeen oli viiden vuoden aikana yli 50 % (7).

Omassa tutkimuksessamme selvitimme suomalaisten tyypin 1 diabeetikoiden aivoverenkiertohäiriön (sairastumisikä keskimäärin 51 vuotta) ennustetta ja siihen vaikuttavia tekijöitä. Suuren kuolleisuuden lisäksi heidän sairastavuutensakin oli suurta, sillä esimerkiksi 23 % sairastui uuteen aivoverenkiertohäiriöön ja 23 % sydän- ja verisuonitautitapahtumaan (sydäninfarkti, sepelvaltimoiden ohitusleikkaus tai PCI) (37).

Tyypin 1 diabeteksen yhteydessä aivoverenkiertohäiriön jälkeiseen ennusteeseen vaikutta-

vat etenkin diabetekseen liittyvät tekijät, kuten heikentynyt glukoositasapaino sekä munuaisten vajaatoiminta, mutta myös aivoverenkiertohäiriön tyyppi (KUVA 2) (7,37). Varsinkin loppuvaiheen munuaissairauteen liittyy suuri kuolleisuus, sillä sitä sairastavien kuolleisuus sairastetun aivoverenkiertohäiriön jälkeen on viiden vuoden kuluessa 70 %. Munuaistoiminnaltaan normaalien vastaava osuus on vain 13 %. Totunnaiset kuolleisuutta ennustavat tekijät, kuten ikä ja miessukupuoli, eivät näytä liittyvän tyypin 1 diabetesta sairastavien heikentyneeseen ennusteeseen.

## Lopuksi

Tyypin 1 diabeetikoiden riski sairastua aivoverenkiertohäiriöihin on moninkertainen taustaväestöön nähden, ja nämä häiriöt aiheuttavat ylikuolleisuutta tässä potilasryhmässä. Tutkimuksessamme olemme osoittaneet, että tyy-

pin 1 diabeetikkojen aivoverenkiertohäiriöiden riskitekijät, kliinis-radiologinen taudinkuva ja ennuste poikkeavat taustaväestön vastaavista. Tätä potilasryhmää hoitavien terveydenhuollon ammattilaisten onkin tärkeää ottaa nämä seikat huomioon.

Mielenkiintoista olisi jatkossa selvittää, onko esimerkiksi oireettomien henkilöiden aivojen

pienten suonten taudilla merkitystä sydän- ja verisuonitautien syntyyn myöhemmässä elämässä tai heijastuvatko aivojen kuvantamismuutokset neurokognitiiviseen suorituskykyyn. Hoitointerventiotutkimuksen, jonka avulla klinikko voisi jatkossa räätälöidä tämän potilasryhmän aivoverenkiertosairauksien hoitoa, tarve on ilmeinen. ■

**DANIEL GORDIN, dosentti, sisätautien ja nefrologian erikoislääkäri**

**Kliininen tutkija, Suomen Akatemia**  
Helsingin yliopisto ja HUS, Vatsakeskus, nefrologia  
Folkhälsanin tutkimuskeskus, Biomedicum 1, Helsinki

**STEFANIE HÄGG-HOLMBERG, LL**

Helsingin yliopisto ja HUS, Vatsakeskus, nefrologia  
Folkhälsanin tutkimuskeskus

**JUHA MARTOLA, dosentti, neuroradiologian erikoislääkäri**

HUS Kuvantaminen

**RON LIEBKIND, LKT, yleislääketieteen erikoislääkäri**

Helsingin yliopisto ja HUS, Neurokeskus

**LENA THORN, dosentti, tutkimusjohtaja, ylilääkäri, yleislääketieteen erikoislääkäri**

Helsingin yliopisto, yleislääketieteen ja perusterveydenhuollon osasto  
HUS, perusterveydenhuollon yksikkö

**HANNA JOKINEN, dosentti, neuropsykologian erikoispsykologi**

Helsingin yliopisto ja HUS, Neurokeskus, neuropsykologia  
Helsingin yliopisto, lääketieteellinen tiedekunta, neurotieteiden osasto sekä psykologian ja logopedian osasto

**JUKKA PUTAALA, dosentti, osastonylilääkäri, neurologian erikoislääkäri**

Helsingin yliopisto ja HUS, Neurokeskus

**SIDONNAISUUDET**

**Daniel Gordin:** Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Fresenius, GE Healthcare, Novo Nordisk), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (CVRx, Sanofi Aventis), luottamustoimet (European Diabetic Nephropathy Study Group, sihteeri 2018–2020), hankkeet (Duodecim Käypä hoito -toimikunnan asiantuntija, Suomen verenpaineyhdistyksen hallituksen jäsen)

**Juha Martola:** Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Santen)

**Lena Thorn:** Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Eli Lilly)

**Hanna Jokinen:** Ei sidonnaisuuksia

**Jukka Putaala:** Apuraha (St. Jude Medical, Pfizer, Vital Signum, Nokia Technologies, Bittium, BcB Medical, Amgen, Bayer), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Boehringer-Ingelheim, Pfizer, Bayer, Abbott, MSD, Portola), luottamustoimet (Suomen Neurologinen yhdistys koulutusvaliokunnan jäsen, Suomen Verenpaineyhdistys puheenjohtaja, Aivoinfarkti- ja TIA Käypä hoito -työryhmän jäsen, Duodecim Hoitosuositusryhmän jäsen, European Stroke Organisation hallituksen jäsen, Nordic Stroke Society), muut sidonnaisuudet (Osakeomistus Vital Signum Oy)

**VASTUUTOIMITTAJA**

Merja Laine

**SUMMARY**

**Cerebrovascular disease in type 1 diabetes**

Individuals with type 1 diabetes suffer from cerebrovascular disease markedly earlier than non-diabetic people. However, data on this serious diabetic complication is scarce. Cerebrovascular complication associates strongly with poor glucose control, high blood pressure and microvascular complications, especially diabetic kidney disease. Cerebrovascular disease in type 1 diabetes seems mainly to be of microvascular origin, although it has earlier been categorized as a macrovascular complication. Importantly, markers of cerebral microvascular disease predict cognitive dysfunction and premature death. It is crucial to understand the pathogenesis of cerebrovascular disease in order to detect, treat and even prevent this grim complication in individuals with type 1 diabetes.

**KIRJALLISUUTTA**

1. Putaala J, Liebkind R, Gordin D, ym. Diabetes mellitus and ischemic stroke in the young: clinical features and long-term prognosis. *Neurology* 2011;76:1831–7.
2. Thorn LM, Shams S, Gordin D, ym. Clinical and magnetic resonance imaging features of cerebral small vessel disease in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2019; 2:327–30.
3. Nunley KA, Ryan CM, Orchard TJ, ym. White matter hyperintensities in middle-aged adults with childhood-onset type 1 diabetes. *Neurology* 2015;84:2062–9.
4. Emanuel AL, van Duinkerken E, Wattjes MP, ym. The presence of cerebral white matter lesions and lower skin microvascular perfusion predicts lower cognitive performance in type 1 diabetes patients with retinopathy but not in healthy controls – A longitudinal study. *Microcirculation* 2019;26:e12530.
5. Akoudad S, Ikram MA, Koudstaal PJ, ym. Cerebral microbleeds and the risk of mortality in the general population. *Eur J Epidemiol* 2013;28:815–21.
6. Ryu WS, Schellingerhout D, Hong KS, ym. White matter hyperintensity load on stroke recurrence and mortality at 1 year after ischemic stroke. *Neurology* 2019;93:578–89.
7. Secrest AM, Prince CT, Costacou T, ym. Predictors of and survival after incident stroke in type 1 diabetes. *Diab Vasc Dis Res* 2013;10:3–10.
8. Hägg S, Thorn LM, Putaala J, ym. Incidence of stroke according to presence of diabetic nephropathy and severe diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2013;36:4140–6.
9. Aivoinfarkti ja TIA. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim ja Suomen Neurologinen Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2016 [päivitetty 1.11.2016]. [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi).
10. Rawshani A, Sattar N, Franzén S, ym. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet* 2018; 392:477–86.
11. Huxley RR, Peters SA, Mishra GD, ym. Risk of all-cause mortality and vascular events in women versus men with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3:198–206.
12. Larsson SC, Wallin A, Håkansson N, ym. Type 1 and type 2 diabetes mellitus and incidence of seven cardiovascular diseases. *Int J Cardiol* 2018;262:66–70.
13. Ståhl CH, Lind M, Svensson AM, ym. Glycaemic control and excess risk of ischaemic and haemorrhagic stroke in patients with type 1 diabetes: a cohort study of 33 453 patients. *J Intern Med* 2017;281:261–72.
14. Janghorbani M, Hu FB, Willett WC, ym. Prospective study of type 1 and type 2 diabetes and risk of stroke subtypes: the Nurses' Health Study. *Diabetes Care* 2007;30:1730–5.
15. Korja M, Thorn LM, Hägg S, ym. Subarachnoid hemorrhage in type 1 diabetes: a prospective cohort study of 4,083 patients with diabetes. *Diabetes Care* 2013;36:3754–8.
16. Hägg S, Thorn LM, Forsblom C, ym. Different risk factor profiles for ischemic and hemorrhagic stroke in type 1 diabetes. *Stroke* 2014;45:2558–62.
17. Liebkind R, Gordin D, Strbian D, ym. Diabetes and intracerebral hemorrhage: Baseline characteristics and mortality. *Eur J Neurol* 2018;25:825–32.
18. van Elderen SG, Brandts A, Westenberg JJ, ym. Aortic stiffness is associated with cardiac function and cerebral small vessel disease in patients with type 1 diabetes mellitus: assessment by magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* 2010; 20:1132–8.
19. Song YM, Sung J, Davey Smith G, ym. Body mass index and ischemic and hemorrhagic stroke: a prospective study in Korean men. *Stroke* 2004;35:831–6.
20. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, ym. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010;376:112–23.
21. Hägg-Holmberg S, Dahlstrom EH, Forsblom CM, ym. The role of blood pressure in risk of ischemic and hemorrhagic stroke in type 1 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2019;18:88.
22. Rawshani A, Rawshani A, Sattar N ym. Relative prognostic importance and optimal levels of risk factors for mortality and cardiovascular outcomes in type 1 diabetes mellitus. *Circulation* 2019;139:1900–12.
23. Rawshani A, Rawshani A, Franzen S ym. Range of risk factor levels: control, mortality, and cardiovascular outcomes in type 1 diabetes mellitus. *Circulation* 2017; 135:1522–31.
24. Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE, ym. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology* 1978;28:973–7.
25. Nunley KA, Rosano C, Ryan CM, ym. Clinically relevant cognitive impairment in middle-aged adults with childhood-onset type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38:1768–76.
26. Chaytor NS, Barbosa-Leiker C, Ryan CM, ym. Clinically significant cognitive impairment in older adults with type 1 diabetes. *J Diabetes Complications* 2019;33:91–7.
27. Brands AM, Biessels GJ, de Haan EH, ym. The effects of type 1 diabetes on cognitive performance: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2005;28:726–35.
28. Li W, Huang E, Gao S. Type 1 diabetes mellitus and cognitive impairments: a systematic review. *J Alzheimers Dis* 2017; 57:29–36.
29. McCrimmon RJ, Ryan CM, Frier BM. Diabetes and cognitive dysfunction. *Lancet* 2012;379:2291–9.
30. Yoon S, Kim J, Musen G, ym. Prefrontal-temporal white matter microstructural alterations 20 years after the diagnosis of type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2018;19:478–85.
31. Nunley KA, Ryan CM, Aizenstein HJ, ym. Regional gray matter volumes as related to psychomotor slowing in adults with type 1 diabetes. *Psychosom Med* 2017; 79:533–40.
32. Jokinen H, Melkas S, Madureira S, ym. Cognitive reserve moderates long-term cognitive and functional outcome in cerebral small vessel disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:1296–302.
33. Carandang R, Seshadri S, Beiser A, ym. Trends in incidence, lifetime risk, severity, and 30-day mortality of stroke over the past 50 years. *JAMA* 2006;296:2939–46.
34. Rutten-Jacobs LC, Arntz RM, Maaijwee NA, ym. Long-term mortality after stroke among adults aged 18 to 50 years. *JAMA* 2013;309:1136–44.
35. Jackson C, Sudlow C. Comparing risks of death and recurrent vascular events between lacunar and non-lacunar infarction. *Brain* 2005;128:2507–17.
36. Putaala J, Curtze S, Hiltunen S, ym. Causes of death and predictors of 5-year mortality in young adults after first-ever ischemic stroke: the Helsinki Young Stroke Registry. *Stroke* 2009;40:2698–703.
37. Hägg-Holmberg S, Thorn LM, Forsblom CM, ym. Prognosis and its predictors after incident stroke in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2017;40:1394–400.