

Risto Kaaja, Valma Harjutsalo ja Per-Henrik Groop

Naisen diabeteksen kehittyminen tulisi estää

Tyypin 2 diabetekseen liittyvä sepelvaltimotautikuolleisuuden vaara oli 18-vuotisessa seurantatutkimuksessa miehillä nelinkertainen mutta naisilla peräti 15-kertainen ei-diabeetikoihin verrattuna (1). Sepelvaltimotautia ilmeni vastaavasti kolminkertaisesti miehillä ja kymmenkertaisesti naisilla. Sen lisäksi, että naisilla havaittiin enemmän tavanomaisia vaaratekijöitä, kohonnut verenpaine, pieni HDL-kolesterolipitoisuus ja suuri triglyseridipitoisuus vaikuttivat sepelvaltimotaudin vaaraan enemmän naisilla kuin miehillä (1). Kun nainen sairastuu tyypin 2 diabetekseen, hänen sydän- ja verisuonitautivaaraansa on samankaltainen kuin sellaisen henkilön, joka on jo sairastanut sydäninfarktiin (2).

Myös tyypin 1 diabeteksessa naisten ylikuolleisuus on suurempi kuin miesdiabeetikoiden. FinnDiane-tutkimuksessa todettiin erityisesti alle 15-vuotiaana diabetekseen sairastuneiden naisten kuolleisuuden iskeemiseen sydäntautiin olevan yli nelinkertainen miesdiabeetikoihin verrattuna (3). Miesten absoluuttinen kuolleisuus iskeemiseen sydäntautiin oli suurempi kuin naisten, mutta ero sukupuolten välillä oli huomattavasti pienempi kuin taustaväestössä. Naisten ylikuolleisuus todettiin tuoreessa meta-analyysissä sekä kokonaiskuolleisuudessa että kuolleisuudessa iskeemiseen sydäntautiin, aivohalvaukseen ja munuaistautiin (4). Naisten ylikuolleisuus oli noin 40 % suurempi kuin miesten. Ylikuolleisuus sepelvaltimotautiin oli naisilla lähes kolminkertainen miehiin verrattuna.

Perimmäistä syytä naisdiabeetikoiden ylikuolleisuuteen ei tiedetä. Naisen tyypin 2 diabeteksen vaaratekijäryppääseen eli metaboliseen oireyhtymään (MBO) ei kenties puututa tar-

peeksi ajoissa. Kun veren glukoosipitoisuuden suureneminen saavuttaa diabeteksen rajan, muut MBO:n päätekijät eli suuri triglyseridi- ja pieni HDL-kolesterolipitoisuus, kohonnut verenpaine ja keskivartalolihavuus ovat jo jääneet hoitamatta (1). On myös syytetty keltarauhas-hormoneja, jotka heikentävät insuliiniherkkyyttä kuukautiskierron jälkimmäisellä puoliskolla ja näin aiheuttavat glukoositasapainon epävakautta. Estrogeeni saattaa lisätä tukostaipumusta ja tulehdusta. Toisaalta tyypin 1 diabeetikon naisten suurta riskiä jo lisääntymisiässä on selitetty estrogeenin vajuksella. Äskettäin julkaistu tutkimus osoitti, että jo murrosikäisillä tyypin 1 diabeetikon naisilla seerumin estradiolipitoisuus on pienentynyt ja estrogeeniaktiivisuus alentunut verrattuna saman ikäisiin ei-diabeetikoihin (5).

Onko naisen diabetes ennakoitavissa? Raskaus on diabetogeeninen tila, jossa insuliiniherkkyys pienenee viimeisellä kolmanneksella kolmasosaan normaalista. Syyinä on erityisesti istukan laktogeeninen hormoni, joka ohjaa äidin energiankäyttöä rasvojen suuntaan ja siten säästää glukoosin sikiön käyttöön (6). Näin varmistetaan sikiön jatkuva tasainen glukoosinsaanti ja aivojen kehitys, vaikka äiti joutuisi paastoamaan.

Erityisesti ylipaino lisää raskausdiabeteksen ilmaantuvuutta. Suomessa raskausdiabetes kehittyy noin 13 %:lle odottajista. Valtaosalla häiriö on lievä, ja pelkkä ruokavaliohoito riittää, mutta noin joka kymmenes tarvitsee insuliini- tai metformiinihoitoa. Tauti paranee yleensä synnytykseen mutta uusiutuu noin joka toisella seuraavassa raskaudessa, mikä nopeuttaa tyypin 2 diabeteksen puhkeamista. Insuliinihoitoa vaatinut tauti etenee 10–15 vuoden aika-



na noin 60 %:lla tyyppin 2 diabetekseksi (7,8). Raskausdiabeteksen tuore Käypä hoito -suositus neuvoo tekemään glukoosirasitustestin jo kuusi viikkoa synnytyksen jälkeen hoitoa saaneille raskausdiabetesta sairastaneille naisille. Raskaus kertoo myös tyyppin 1 diabeteksen ennusteesta. Diabeetikon hypertensiivinen raskaus ennakoii sekä nefropatian että retinopatian kehittymistä (9).

Raskausdiabetes ennustaa myös lapsen vaaroja. Ylipainoisen raskausdiabeetikon lasten riski saada glukoositasapainon häiriöitä, liikapainoa tai metabolista oireyhtymää jo ennen aikuisikää on suurentunut. Suomalaisessa LASERI-tutkimuksessa on todettu, että ylipainoisten äitien lapsilla aikuistyyppin diabeteksen riski on kolminkertainen ja lihaviin äitien lapsilla nelinkertainen (10). Lapsuuden ylipainon tai lihavuuden normalisoituminen aikuisikään mennessä voi estää tyyppin 2 diabeteksen ja MBO:n kehittymisen. Äidin diabeteksella ja ylipainolla on siis kauaskantoisia vaikutuksia sekä äidin että hänen lapsensa terveyteen.

Voidaanko naisen diabeteksen kehittymisen estää? Suuressa sairastumisriskissä olevat, mukaan lukien raskausdiabeetikot (16 % DPP-tutkimuksessa) voivat elintapoja muuttamalla ehkäistä tai siirtää myöhemmäksi tyyppin 2 diabeteksen puhkeamista (11,12). Kymmenen vuoden satunnaistetussa seurantatutkimuksessa on osoitettu, että intensiivinen elämäntapa-interventio ja metformiinihoito pienentävät diabetesvaaraa 35–40 % raskausdiabeteksen sairastaneilla naisilla (13). Tosiasiallisesti raskaudenaikainen hyvä terveystietoisuus ei aina kannu synnytyksen yli, ja osalla raskausdiabeetikoista taustalla onkin alkava tyyppin 1 diabetes. Tuoreessa suomalaisessa tutkimuksessa osoitettiin, että raskausdiabeteksen uusiutumisen voidaan estää varsin pienilläkin elämäntapamuutoksilla (14).

Sekä tyyppin 1 että 2 diabeteksen kehittymisen tulisi estää naisilla. Ensin mainitun estämiseen meillä ei ole vielä työkaluja, mutta taudin mahdollisimman hyvä hoito glukoositasapainon, lipidiarvojen ja verenpaineen osalta on ensiarvoisen tärkeää. Sen sijaan tyyppin 2 diabetes on ehkäistävissä – elintapamuutosten teho on kiistaton ja kauaskantoinen. ■

KIRJALLISUUTTA

1. Juutilainen A, Kortelainen S, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Gender difference in the impact of type 2 diabetes on coronary heart disease risk. *Diabetes Care* 2004;27:2898–904.
2. Juutilainen A, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Type 2 diabetes as a “coronary heart disease equivalent”: an 18-year prospective population-based study in Finnish subjects. *Diabetes Care* 2005;28:2901–7.
3. Harjutsalo V, Maric-Bilkán C, Forsblom C, Groop PH. Impact of sex and age at onset of diabetes on mortality from ischemic heart disease in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2014;37:144–8.
4. Huxley RR, Peters SA, Mishra GD, Woodward M. 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.
5. Martínez D, Castro A, Merino PM, ym. Serum oestrogenic activity in adolescents with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2016 Jan 23 [Epub ahead of print].
6. Ryan EA. Hormones and insulin resistance during pregnancy. *Lancet* 2003;362:1777–8.
7. Chang CL, Cai JJ, Cheng PJ, Chueh HY, Hsu SY. Identification of metabolic modifiers that underlie phenotypic variations in energy-balance regulation. *Diabetes* 2011;60:726–34.
8. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009;373:1773–9.
9. Gordin D, Forsblom C, Groop PH, Teramo K, Kaaja R. Risk factors of hypertensive pregnancies in women with diabetes and the influence on their future life. *Ann Med* 2014;46:498–502.
10. Juonala M, Jääskeläinen P, Sabin MA, ym. Higher maternal body mass index is associated with an increased risk for later type 2 diabetes in offspring. *J Pediatr* 2013;162:918–23.
11. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, ym. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343–50.
12. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, ym. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393–403.
13. Aroda VR, Christophi CA, Edelstein SL, ym. The effect of lifestyle intervention and metformin on preventing or delaying diabetes among women with and without gestational diabetes: the Diabetes Prevention Program outcomes study 10-year follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:1646–53.
14. Koivusalo SB, Rönö K, Klemetti MM, ym. Gestational diabetes mellitus can be prevented by lifestyle intervention: the Finnish Gestational Diabetes Prevention Study (RADIEL): a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2016;39:24–30.



RISTO KAAJA, professori
Sisätautioppi, Turun yliopisto

VALMA HARJUTSALO, dosentti
Epidemiologia, Folkhälsanin tutkimuskeskus

PER-HENRIK GROOP, professori
Sisätautioppi ja nefrologia, Helsingin yliopisto

SIDONNAISUUDET

Risto Kaaja: Asiantuntijapalkkio (Leo Pharma, Pharmacia, Sanofi-Aventis), luontopalkkio (Leo Pharma, Pharmacia, Sanofi-Aventis)
Valma Harjutsalo: Ei sidonnaisuuksia
Per-Henrik Groop: Asiantuntijapalkkio (Abbott, Boehringer Ingelheim, Cebix, Eli Lilly, Novartis), luontopalkkio (Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Genzyme, MSD, Novartis, Novo Nordisk)