



Stefanie Hägg-Holmberg

Folkhälsans genetiska institut,
Folkhälsans forskningscentrum
Avdelningen för nefrologi, HUS och
Helsingfors universitet
Forskningsprogrammet Clinical and
Molecular Metabolism,
Forskningsprogramenheten,
Medicinska fakulteten,
Helsingfors universitet
Doktorsprogrammet i klinisk
forskning, Helsingfors universitet

Disputation: 26.3.2021
Helsingfors universitet

Opponent: Professor Coen
Stehouwer, University of Maastricht,
Nederländerna

Handledare: Lena Thorn och
Per-Henrik Groop

Stroke vid typ 1-diabetes – förekomst, riskfaktorer och prognos

Typ 1-diabetes är en kronisk sjukdom som förutom allvarliga störningar i blodsockerbalansen även orsakar kroniska diabeteskomplikationer. Dessa senkomplikationer kan delas in i mikro- och makrovaskulära komplikationer. Till de mikrovaskulära komplikationerna hör diabetisk njursjukdom, diabetisk ögonsjukdom och diabetisk nervsjukdom. Till de makrovaskulära komplikationerna hör ischemisk hjärt- och kärlsjukdom, perifer kärlsjukdom och stroke. Diabetes är en av de viktigaste riskfaktorerna för stroke: typ 2-diabetes medför en 2–5-faldigt ökad risk och typ 1-diabetes en 4–20-faldigt ökad risk.

Målet med avhandlingen var att utreda vad förekomsten av stroke och dess undergrupper är vid typ 1-diabetes samt vilka faktorer som påverkar risken att insjukna i en stroke. Dessutom ville vi utreda vad prognosen är efter en stroke samt vilka faktorer som påverkar prognosen vid typ 1-diabetes. Studien är en del av den nationella multicenterstudien FinnDiane, vars mål är att utreda genetiska, miljöbetingade och kliniska riskfaktorer för mikro- och makrovaskulära senkomplikationer vid typ 1-diabetes.

I studien framgick det att incidensen för stroke samt för undergrupperna hjärninfarkt, lakunär infarkt och hjärnblödning var högre vid samtidig förekomst av allvarlig diabetisk ögonsjukdom och diabetisk njursjukdom. Incidensen ökade speciellt i takt med att den diabetiska njursjukdomen framskred. Lång diabetesduration, dålig blodsockerbalans, högt systoliskt blodtryck, diabetisk njursjukdom, rökningsbak-

grund och låg insulinkänslighet ökade alla risken att få en hjärninfarkt eller en lakunär infarkt, medan högt systoliskt blodtryck och lågt kroppsmasseindex (BMI) tillsammans med diabetisk njursjukdom och diabetisk ögonsjukdom ökade risken för att få en hjärnblödning.

Blodtrycket har tidigare framkommit som en av de viktigaste riskfaktorerna för stroke, och det visade sig vara sant även i vår studie. Vid en närmare blick på blodtrycket och dess inverkan på stroke vid typ 1-diabetes visade sig alla blodtryckskomponenter, det vill säga systoliskt och diastoliskt blodtryck, pulstryck och medelartärtryck öka risken för att få en stroke vid typ 1-diabetes och risken ökade linjärt i takt med att blodtrycket steg. Prognosen efter en stroke visade sig vara dålig och över hälften av deltagarna, 53 procent, dog under den relativt korta uppföljningstiden på 3,4 år. Hjärninfarkt visade sig ha en bättre prognos än hjärnblödning, speciellt under det första året efter stroke. Försämrad njurfunktion, och särskilt njursjukdom i slutskedet, var en tydlig riskfaktor för en sämre prognos.

Vår studie visar att personer med typ 1-diabetes som insjuknar i en stroke i allmänhet är väldigt sjuka: De har hög förekomst av diabetiska komplikationer, högt blodtryck och dålig blodsockerbalans. Trots att behandlingsmöjligheterna för stroke har förbättrats under de senaste årtiondena är dödligheten efter en stroke vid typ 1-diabetes fortfarande hög, och en fjärdedel av alla som drabbas av stroke dör inom ett år. För att förebygga stroke vid typ 1-diabetes är det viktigt att förhindra uppkomsten av diabetiska senkomplikationer och att behandla de kända riskfaktorerna så bra som möjligt.



Senja Masalin

Helsingfors universitet
Medicinska fakulteten
Avdelningen för gynekologi och
obstetrik

Disputation 26.3.2021
Kvinnokliniken

Opponent: Helena Fadl
Örebro, Sverige

Handledare: Johan Eriksson,
Merja Laine och Miira Petterson

Icke-traditionella riskfaktorer för graviditetsdiabetes: inverkan på prevalens och barnets födelsevikt

Graviditetsdiabetes (gestationsdiabetes, GDM) definieras som en störning i glukosomsättningen som uppträder första gången under graviditet. GDM påverkar modern och barnet på ett ofördelaktigt sätt både på kort och på lång sikt och utgör idag ett stort problem för folkhälsan. Globalt har Internationella Diabetesfederationen (IDF) uppskattat att var sjunde gravida kvinna drabbas av GDM. I Finland har prevalensen ökat dramatiskt: 2018 diagnostiserades GDM hos 21 procent av födande kvinnor. Till de traditionella riskfaktorerna hör hög ålder, övervikt och fetma hos modern, förekomst av diabetes i familjen samt etniskt ursprung förknippat med hög förekomst av diabetes. Det har även rapporterats ett flertal icke-traditionella riskfaktorer som undersökts sparsamt eller med motstridiga resultat i förhållande till GDM.

Syftet med denna studie var att utreda sambanden mellan ett flertal icke-traditionella riskfaktorer (moderns längd, födelsestorlek, rökning samt socioekonomiska faktorer) och förekomsten av GDM. Avhandlingen baserar sig på fyra delarbeten och inkluderar finländska förstföderskor från Vanda födelsekohort (2009–2015), vars syfte var att utreda långvariga konsekvenser av en avvikande glukosomsättning under graviditeten för moderns och barnets hälsa. Data har samlats in från medicinska födelseregistret, Folkpensionsanstalten, Statistikcentralen och Skatteförvaltningen och kompletterats med information från Vanda stads patientjournaler.

Delarbete I, som omfattade 4 111 förstföderskor och deras barn, påvisade

ett inverst förhållande mellan moderns längd och prevalensen av GDM. Såväl tilltagande längd hos modern som GDM ökade barnets födelsevikt. Interaktionen mellan moderns längd och GDM var signifikant, hos kvinnor med GDM ökade barnets födelsevikt betydligt endast bland korta och långa kvinnor jämfört med kvinnor av medellängd.

Delarbete II omfattade 1 546 förstföderskor och påvisade att moderns födelsestorlek, definierat som kroppsytta, hade ett inverst förhållande till risken för GDM. Kvinnor som var små vid födseln hade således högst risk för GDM.

I delarbete III, som omfattade 4 111 förstföderskor och deras barn, observerades att moderns rökning under graviditeten ökade risken för GDM. De kvinnor som fortsatte röka efter den första graviditetstrimestern hade den största GDM-risken i jämförelse med kvinnor som slutade röka eller inte hade rökt under graviditeten. Barnets födelsevikt var även lägst bland de kvinnor som fortsatt röka efter den första trimestern. Bland kvinnor med GDM skilde sig inte barnets födelsevikt mellan grupperna vad gäller rökningens beteende.

I delarbete IV, som omfattade 5 962 förstföderskor, konstaterades moderns inkomst och utbildningsgrad ha ett inverst förhållande till prevalensen av GDM. Kvinnor med lägst inkomst hade störst risk för GDM, medan en högre utbildningsgrad hade en skyddande effekt.

Sammanfattningsvis kan man konstatera att kort längd, mindre födelsestorlek, rökning under graviditeten och lägre socioekonomisk ställning hos modern ökar risken för att utveckla GDM. Att identifiera riskfaktorer, såväl traditionella som icke-traditionella, är viktigt med tanke på en så effektiv prevention och behandling av GDM som möjligt.



Johan Rasmus Alexander Simonsen

Helsingfors universitet och
Helsingfors universitetssjukhus

Disputation 3.9.2021
Helsingfors universitet

Opponent: Professor Soffia
Gudbjörnsdottir
Avdelningen för molekylär och
klinisk medicin,
Göteborgs universitet och
Sahlgrenska
Universitetssjukhuset, Göteborg,
Sverige

Handledare: Markku Lehto och
Per-Henrik Groop

Bakterieinfektioner i typ 1-diabetes och deras association till mikro- och makrovaskulära komplikationer.

Jämfört med den allmänna befolkningen löper personer med diabetes högre risk att insjukna i bakterieinfektioner. Hos personer utan diabetes har bakterieinfektioner tidigare associerats med en ökad risk för både kronisk njursjukdom och kranskärlssjukdom, och infektionerna har antagits spela en potentiell roll i dessa sjukdomars etiologi. Denna roll kan ha stor betydelse för personer med typ 1-diabetes, som präglas av låg insjuknandeålder samt ofta livslång kronisk hyperglykemi. Kronisk hyperglykemi anses vara en riskfaktor för både bakterieinfektioner och utveckling av mikro- och makrovaskulära diabeteskomplikationer, inklusive diabetisk njursjukdom och kardiovaskulära sjukdomar. Däremot är prevalensen av bakterieinfektioner hos individer med typ 1-diabetes, hyperglykemins mer exakta inverkan på infektionskänslighet och infektionernas potentiella inverkan på risken att utveckla kroniska diabeteskomplikationer fortfarande oklara.

Målet med denna avhandling var att undersöka prevalensen av bakterieinfektioner hos individer med typ 1-diabetes och att evaluera huruvida infektionerna associerar med risken att insjukna i diabetisk njursjukdom, kranskärlssjukdom och diabetesretinopati. Vi utredde även om det fanns ett samband mellan vanliga punktmutationer i genomet och ökad infektionskänslighet hos individer med diabetes.

Avhandlingen och alla fyra delarbeten gjordes inom den nationella multicenterstudien FinnDiane (Finnish Diabetic Nephropathy Study Group). Forskningsmaterialet bestod av vuxna individer med typ 1-diabetes och kontrollindivider utan diabetes. Information om bakterieinfektioner, mätt som både antibiotikaköp och bakterieinfektioner behandlade på

sjukhus, samlades in från vårdanmälningsregistret för hälso- och sjukvård och det nationella registret för köp av receptbelagda läkemedel. Information gällande utveckling och progrediering av diabeteskomplikationer samlades in i samband med kliniska studiebesök och från patientarkiv.

I våra studier fann vi att personer med typ 1-diabetes i medeltal hade bakterieinfektioner två gånger oftare än icke-diabetiska kontrolldeltagare. Bakterieinfektionsfrekvenserna korrelerade med svårighetsgraden av diabetisk njursjukdom och personer med typ 1-diabetes och mikroalbuminuri eller makroalbuminuri köpte 1,5 till 2 gånger oftare antibiotika än personer med typ 1-diabetes utan albuminuri. Frekvensen för antibiotikaköp korrelerade även med graden av långvarig hyperglykemi och för varje procentenhetshöjning av HbA1c ökade den årliga frekvensen för antibiotikaköp med 6 till 10 procent, beroende på förekomst av albuminuri. Frekventa antibiotikaköp visade sig vara en självständig riskfaktor för såväl svår kranskärlssjukdom som svår diabetesretinopati. Exempelvis var i medeltal varje årligt antibiotikaköp associerat med 21 procents förhöjd risk att insjukna i svår kranskärlssjukdom under 14 års uppföljningstid. I vår genomfattande associationsstudie (GWAS) på personer med diabetes hittade vi ett möjligt samband mellan punktmutationer belägna på kromosom 2 och infektionskänslighet, som medierades potentiellt via signaleringsvägen IRAK1.

I denna avhandling fann vi att personer med typ 1-diabetes ofta lider av bakterieinfektioner och att infektionerna associerar med högre risk att utveckla mikro- och makrovaskulära diabeteskomplikationer. Resultaten väcker viktiga frågor gällande mekanismerna bakom de patofysiologiska sambanden mellan infektionerna och dessa kroniska sjukdomar, och fynden kräver vidare utredningar.