

LASTEN DIABETEKSEN KLIINISET PIIRTEET DIAGNOOSIVAIHEESSA

Hanna-Mari Saarikko
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö
Tammikuu 2013

Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö

SAARIKKO HANNA-MARI: LASTEN DIABETEKSEN KLIINISET PIIRTEET DIAGNOOSIVAIHEESSA

Kirjallinen työ, 21 s.

Ohjaajat: dosentti Marja-Terttu Saha ja dosentti Päivi Keskinen

Tammikuu 2013

Avainsanat: tyypin 1 diabetes, diagnostiikka, diabeettinen ketoasidoosi

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli analysoida lasten tyypin 1 diabeteksen oireita ja löydöksiä diagnoosivaiheessa, oireiden kestoa, diabeettisen ketoasidoosin esiintyvyyttä sekä siihen vaikuttavia tekijöitä.

Tutkimusaineisto koostuu Tampereen yliopistollisessa sairaalassa vuosina 2007–2011 tyypin 1 diabetekseen sairastuneista alle 16-vuotiaista lapsista. Potilastiedot kerättiin retrospektiivisesti lasten diabetesklinikan ylläpitämästä rekisteristä sekä sähköisestä sairauskertomusjärjestelmästä.

Tyypin 1 diabetekseen sairastui 232 lasta, 127 poikaa ja 105 tyttöä. Suurin osa sairastuneista kuului 5–9,99-vuotiaiden lasten ryhmään. Jano, tihentynyt virtsaamisen tarve, painon lasku ja väsymys olivat yleisimmät oireet ja löydökset kaikissa ikäryhmissä. Oireiden keskimääräinen kesto oli 16,6 vuorokautta ja se oli lyhin 0–4,99-vuotiaiden lasten ryhmässä. Diabeettinen ketoasidoosi todettiin 15,1 %:lla potilaista ja se oli yleisin 10–15,99-vuotiaiden lasten ryhmässä. Diabeettinen ketoasidoosi oli harvinaisempi potilailla, jotka olivat osallistuneet diabetestutkimukseen tai joilla oli suvussa tyypin 1 diabetesta.

Diabeteksen klassiset oireet, väsymys, lisääntynyt virtsaamisen tarve ja jano, ovat lapsilla diagnoosivaiheessa yleisiä. Pienillä lapsilla oireiden kesto on usein lyhyempi ja oireet saattavat olla epämääräisempiä kuin varttuneemmilla. Virtsan glukoosin ja/tai veren glukoosipitoisuuden selvittäminen on syytä muistaa huonokuntoisen lapsen tilaa selvitellessä. Lisäämällä tietoa diabeteksestä sekä väestötasolla että terveydenhuollossa, diabetes voidaan diagnosoida mahdollisimman varhaisessa vaiheessa, jolloin voidaan välttyä vakavilta komplikaatioilta.

SISÄLLYS

1 JOHDANTO	1
2 TUTKIMUSMETODI	4
2.1 AINEISTO.....	4
2.2 MENETELMÄT	4
3 TULOKSET	6
3.1 POTILAAT	6
3.2 LASTENTAUTIEN POLIKLINIKALLE LÄHETTÄMISEN SYY	7
3.3 OIREET JA LÖYDÖKSET DIAGNOOSIVAIHEESSA	8
3.3.1 Oireet ja löydökset ryhmittäin.....	8
3.3.2 Oireet ja löydökset ikäryhmittäin.....	9
3.4 OIREIDEN KESTO ENNEN DIAGNOOSIA	10
3.4.1 Oireiden kesto ryhmittäin.....	10
3.4.2 Oireiden kesto ikäryhmittäin.....	10
3.5 LABORATORIOLÖYDÖKSET DIAGNOOSIVAIHEESSA.....	11
3.5.1 Laboratoriolöydökset ryhmittäin	11
3.5.2 Laboratoriolöydökset ikäryhmittäin.....	12
3.5.3 Ketoosi	13
3.5.4 Diabeettinen ketoasidoosi	13
4 POHDINTA	14
5 LÄHTEET	17

1 JOHDANTO

Lasten ja nuorten diabetes on Suomessa valtaosin tyypin 1 diabetesta. Tyypin 1 diabeteksen ilmaantuvuus on Suomessa suurempi kuin missään muualla maailmassa ja ero suurimman ja pienimmän ilmaantuvuuden maiden välillä on yli 350-kertainen (1–2). Ilmaantuvuuden on todettu lisääntyvän maailmanlaajuisesti sekä pienen että suuren ilmaantuvuuden maissa (3). WHO:n DiaMond -tutkimusryhmän mukaan maailmanlaajuinen ilmaantuvuus lisääntyi 1990-luvulla keskimäärin 3 % vuosittain (2). Suomessa tyypin 1 diabeteksen ilmaantuvuus on viisinkertaistunut 1950-luvulta lähtien (4) ja kaksinkertaistunut 1980-luvulta lähtien (5). Vuonna 1980 ilmaantuvuus oli 31,4 / 100 000 alle 15-vuotiasta lasta ja vuonna 2005 64,2 / 100 000 lasta (5). Vuosina 1980–1991 ilmaantuvuus lisääntyi keskimäärin 1,6 % vuosittain, kun taas vuosina 1992–2005 jopa 4,1 % vuosittain (5). Vuoden 2009 lopussa Suomessa oli noin 4 400 alle 16-vuotiasta diabeetikkoa (6).

Tyypin 1 diabeteksessa haiman Langerhansin saarekkeiden beetasolut tuhoutuvat autoimmuunitulehduksen seurauksena. Sairauden kliinistä vaihetta edeltää hyvin vaihtelevan pituinen oireeton jakso. Beetasolujen aggressiivinen tuhoutuminen saattaa johtaa sairauden ilmenemiseen pikkulapsilla muutamassa kuukaudessa, kun taas muilla prosessi saattaa kestää vuosia. Verenkiertoon ilmaantuvat diabetekseen liittyvät autovasta-aineet ovat ensimmäinen havaittava merkki alkavasta beetasolujen tuhoutumisesta. Tällä hetkellä tunnetaan neljä eri autovasta-ainetta, joiden on todettu ennustavan tyypin 1 diabetesta. Näitä ovat insuliini-, saarekesolu-, glutamaattidekarboksylaasi-entsyymien ja tyrosiinifosfaasi -perheeseen kuuluvan IA-2-proteiinin autovasta-aineet. Kliinisen diabeteksen on todettu edustavan autoimmuuniprosessin loppupäätä, sillä vain 10–20 % insuliinia tuottavista beetasoluista on diagnoosin aikaan jäljellä. (4)

Tyypin 1 diabeteksen puhkeamiseen tarvitaan perinnöllinen alttius ja ulkoisia, laukaisevia tekijöitä. Kromosomiparissa 6 sijaitsevat kudostyyppisiä ohjaavien HLA-tekijöiden tuotantoa säätelevät perintötekijät (HLA = Human Leukocyte Antigen). Näiden avulla elimistö tunnistaa omat solut elimistölle vieraista soluista. Eräät HLA-tekijät altistavat diabeteksen synnylle ja eräät taas suojaavat siltä. Perimä selittää noin 30–50 % tyypin 1 diabetekseen johtavista syistä, mutta vain noin 10 %:lla sairastuneista on lähisuvussa tyypin 1 diabetesta. (7)

Ympäristötekijöiden merkitystä tyypin 1 diabeteksen kehittämisessä perimän rinnalla puoltavat useat seikat. Vain alle 10 %:lle henkilöistä, joilla on diabetekselle altistavia HLA-tekijöitä, kehittyy tyypin 1 diabetes. Monotsygoottisilla kaksosilla tyypin 1 diabeteksen konkordanssin on todettu olevan alle 40 %. Sairauden esiintyvyydessä on havaittu olevan yli kymmenkertainen ero Euroopassa asuvilla kaukasialaisilla. Lisäksi tyypin 1 diabeteksen esiintyvyyden on todettu lisääntyneen moninkertaisesti viimeisten viidenkymmenen vuoden aikana, mutta ilmaantuvuus on lisääntynyt myös henkilöillä, jotka ovat muuttaneet matalan ilmaantuvuuden alueilta korkean ilmaantuvuuden alueille. (8)

Autoimmuunitulehduksen käynnistäjiksi epäillään esimerkiksi ravintotekijöitä (lehmänmaidon valkuaisaineet, kotimaisten viljojen gluteeni, D-vitamiinin puute ja ravinnon nitrosoyhdisteet) ja virustulehduksia (erityisesti enterovirusinfektioit). Lisäksi runsaan ravinnon saannin ja nopean kasvun on epäilty vaikuttavan diabetekseen sairastumiseen, sillä tällöin insuliinia joudutaan tuottamaan paljon, mikä taas altistaa haiman beetasolut

vaurioitumiselle. Ympäristötekijöitä on tutkittu paljon, mutta yhdenkään ympäristötekijän ei ole varmuudella osoitettu vaikuttavan diabeteksen puhkeamiseen. Myöskään diabetekselta mahdollisesti suojaavia ympäristötekijöitä ei tunneta. Rintaruokinnan ja eri ruoka-aineiden oikea-aikaisen aloittamisen on arveltu suojaavan diabetekselta. (9)

Useissa eri tutkimuksissa on pyritty selvittämään diabeteksen syntyä. DIPP (Diabetes Prediction and Prevention) - tutkimus on tyypin 1 diabeteksen ennustamista ja ehkäisyä tutkiva projekti, joka on ollut toiminnassa vuodesta 1994 lähtien Turun, Tampereen ja Oulun yliopistollisessa sairaalassa. Tutkimuksessa kartoitetaan tyypin 1 diabetekseen liittyviä perintö- ja ympäristötekijöitä, taudin syntyprosessia sekä etsitään keinoja ehkäistä taudin puhkeamista. TEDDY (The Environmental Determinants of Diabetes in the Young) -tutkimus on monikansallinen tutkimus, jossa on mukana kuusi tutkimuskeskusta neljästä eri maasta (Suomi, Ruotsi, Saksa ja Yhdysvallat). Turussa, Tampereella ja Oulussa TEDDY-tutkimus aloitettiin vuonna 2004 ja tutkimuksen rekrytointivaihe päättyi helmikuussa 2010. TEDDY-tutkimuksen tarkoituksena on kartoittaa erilaisten ympäristötekijöiden osuutta diabeteksen kehittämisessä. Tutkimukset perustuvat diabeteksen riskigeenien seulontaan vastasyntyneiltä. Lapset, joilla todetaan diabetekselle altistava perimä, kutsutaan mukaan seurantatutkimukseen. Seurannassa määritetään diabeteksen syntyyn liittyviä autovasta-aineita, ja mikäli näitä todetaan, aletaan seurata myös insuliinin eritystä. (10)

Insuliinin puuttuessa veren glukoosipitoisuus nousee ja virtsaan alkaa erittyä glukoosia, joka osmoottisena aineena vetää vettä mukanaan. Virtsamäärä lisääntyy ja elimistön kuivumisen seurauksena suu kuivuu ja syntyy janon tunne. Koska solut eivät kykene käyttämään glukoosia energianaan, aiheutuu väsymystä. Puutteellinen insuliinivaikutus saa myös aikaan rasva- ja lihaskudoksen katoa, mistä johtuen paino laskee (11). Lisääntyneestä virtsan erityksestä ja elimistön kuivumisesta johtuen muita yleisiä tyypin 1 diabeteksen oireita ovat sekundaarinen kastelu ja ummetus (12).

Vaikka diabeteksen klassiset oireet ovat selkeät, niitä ei ole aina helppo havaita. Jos sairauden toteaminen viivästyy, voi insuliinin puutos johtaa diabeettiseen ketoasidoosiin (DKA). Tällöin verenkiertoon kertyy rasvakudoksesta vapautuvia rasvahappoja, joista elimistö tuottaa energiaa. Insuliinin puuttuessa rasvahappojen palaminen tapahtuu epätäydellisesti ja maksa tuottaa niistä happamia ketoaineita, asetonia, asetoasetaatia ja hydroksibutyraattia. DKA:n oireina on usein vatsakipua ja pahoinvointia, jolloin tilannetta voidaan erehtyä luulemaan mahataudiksi. Muita DKA:n oireita ja löydöksiä ovat muun muassa oksentelu, päänsärky, näön hämärtyminen, hengityksen makea tuoksu ja tajunnan tason muutokset. (13)

Useissa tutkimuksissa alle 2-vuotiailla lapsilla on todettu olevan suurentunut DKA:n riski (14–19) ja heillä DKA on usein myös vakavampi kuin vanhemmilla lapsilla (15). Pienillä lapsilla tyypin 1 diabeteksen diagnoosi ja hoito saattavat viivästyä, koska oireita voi olla vaikea tunnistaa ja pikkulapset usein sairastavat samanaikaisesti akuutteja infektioita, jotka saattavat peittää diabeteksen oireet (14, 16). Lisäksi pienillä lapsilla dehydraatio ja asidoosi kehittyvät nopeasti (16). Toisaalta on myös arveltu, että hyvin nuorilla lapsilla beetasolujen tuhoutuminen saattaa olla aggressiivisempaa kuin vanhemmilla lapsilla (14, 17). Väitettä on perusteltu muun muassa sillä, että diagnoosivaiheessa hyvin nuorilla lapsilla seerumin C-peptidi-pitoisuuden on todettu olevan matalampi kuin vanhemmilla (14, 17). Samanaikaisesti kuitenkin plasman glykosyloituneen hemoglobiinin on todettu olevan korkeampi vanhemmilla lapsilla viitaten siihen, että heillä hyperglykemia on kestänyt pidempään (14, 17). Eräässä tutkimuksessa havaittiin myös, että yli puolella alle 2-vuotiaista tyypin 1 diabeetikoista kaikki neljä testattua vasta-ainetta olivat koholla viitaten voimakkaaseen autoimmuunireaktioon beetasoluja vastaan (14). Saksalaisessa tutkimuksessa DKA:n arveltiin jopa olevan seurausta erityisen aggressiivisesta diabeteksen alatyypistä (20).

Nuoren iän lisäksi DKA:lle altistavia tekijöitä diagnoosivaiheessa ovat tutkimusten mukaan väärä alustava diagnoosi, kuuluminen etniseen vähemmistöön, Yhdysvalloissa sairausvakuutuksen puuttuminen, matala painoindeksi, samanaikainen infektio ja myöhästynyt hoito (21). Kanadalaisessa tutkimuksessa havaittiin, että lapsilla, joilla todettiin diagnoosivaiheessa DKA, oli viikkoa ennen diabetesdiagnoosia merkitsevästi useammin vähintään yksi käynti terveydenhuollon toimipisteessä verrattuna lapsiin, joilla ei todettu DKA:a (18). Kaiken kaikkiaan noin 35 % potilaista oli käynyt terveydenhuollon toimipisteessä viikkoa ennen diabetesdiagnoosia. Tuolloin yleisimpiä diagnooseja olivat olleet ylähengitystieinfektio, gastroenteriitti ja virtsatietulehdus.

DKA on aina hengenvaarallinen, sairaalahoitoa vaativa hätätilanne (13) ja se onkin tyypin 1 diabetesta sairastavien lasten yleisin kuolinsyy (22). Tutkimusten mukaan diagnoosivaiheessa todettu DKA näyttää kuitenkin vaikuttavan myös pitempiäaikaisesti tyypin 1 diabeteksen taudinkulkuun. Tyypin 1 diabeteksen puhkeamista seuraa usein tilapäinen toipuminen eli remissio, jolloin insuliinin tarve on pienempi kuin hoidon alussa (7). Tällöin vielä olemassa olevien beetasolujen toiminta paranee hieman ja perifeerinen insuliiniherkkyys lisääntyy (17). Suomalaisessa tutkimuksessa todettiin, että niillä potilailla, joilla oli DKA diagnoosivaiheessa, tämä remissiovaihe oli harvinaisempi. Lisäksi heillä oli matalampien seerumin C-peptidipitoisuuksien ja isomman insuliinitarpeen perusteella vähemmän insuliinia tuottavia beetasoluja jäljellä kahden vuoden seurannassa diagnoosin jälkeen (17). Suuremmista insuliiniannoksista huolimatta niillä lapsilla, joilla oli todettu diagnoosivaiheessa DKA, oli kahden vuoden seurannassa myös huonompi hoitotasapaino. Tällä havainnolla saattaa olla merkitystä mahdollisten diabetekseen liittyvien pitkäaikaiskomplikaatioiden esiintyvyyden kannalta.

Lapset, joilla todetaan diagnoosivaiheessa DKA, hoidetaan yleensä tehostetun valvonnan osastolla ja heillä myös sairaalapäivien määrä on yleensä korkeampi. Diagnoosivaiheessa esiintyvän DKA:n ehkäisemisellä on siten suoria terveyshyötyjä lapselle, mutta myös taloudellisia hyötyjä yhteiskunnalle. Ja mikäli varhaisella diagnoosilla voidaan vähentää myös diabeteksen pitkäaikaisia komplikaatioita, sekä terveyshyödyt että taloudelliset hyödyt ovat entistä merkittävämmät.

Tässä tutkimuksessa kartoitettiin tyypin 1 diabeteksen kliinisiä piirteitä diagnoosivaiheessa alle 16-vuotiailla lapsilla vuosina 2007–2011 Pirkanmaan sairaanhoitopiirin alueella. Tutkimuksen tarkoituksena oli analysoida diagnoosivaiheessa esiintyviä oireita ja löydöksiä, oireiden kestoa, diabeettisen ketoasidoosin esiintyvyyttä ja siihen vaikuttavia tekijöitä. Lisäksi tarkoituksena oli analysoida, miten osallistuminen diabetestutkimukseen vaikuttaa tyypin 1 diabeteksen kliiniseen kuvaan diagnoosivaiheessa. Tutkimuksen tavoitteena on lisätä tietoisuutta diabeteksen ensioireista ja -löydöksistä ja siten nopeuttaa diabeteksen hoidon aloitusta ja estää hoidon viivästyttämisestä johtuvia komplikaatioita.

2 TUTKIMUSMETODI

2.1 Aineisto

Tutkimusaineisto koostuu vuosina 2007–2011 Tampereen yliopistollisessa sairaalassa (Tays) diagnosoiduista alle 16-vuotiaista tyypin 1 diabetes -potilaista. Pirkanmaan sairaanhoitopiirin (PSHP) alueella kaikki alle 16-vuotiaat diabeetikot hoidetaan TAYS:n lastentautien klinikassa. Tyypin 1 diabetekseen sairastuneiden lasten tiedot kerättiin TAYS:n lasten diabetespoliklinikan ylläpitämästä rekisteristä (Prowellness).

Tutkimuksessa potilaita käsiteltiin sekä koko tutkimuspopulaationa että kahtena erillisenä ryhmänä. Ryhmään 1 kuuluivat potilaat, jotka eivät ole ennen diabetesdiagnoosia osallistuneet diabetestutkimukseen. Ryhmään 2 kuuluivat potilaat, jotka olivat osallistuneet joko DIPP- tai TEDDY-tutkimukseen.

2.2 Menetelmät

Potilastiedot kerättiin retrospektiivisesti TAYS:n lastenklinikan diabetesrekisteristä sekä sähköisestä potilastietojärjestelmästä. Aineiston keräämiseen ei kuulunut potilaiden henkilökohtaista tapaamista tai tutkimista. Sairauskertomusteksteistä rekisteröitiin potilaiden ikä diagnoosihetkellä, sukupuoli sekä mahdolliset aikaisemmat autoimmuunisairaudet. Samoin kirjattiin, esiintyikö potilaiden suvussa tyypin 1 diabetesta tai muita autoimmuunitauteja. Sekä suvun tyypin 1 diabeteksen että autoimmuunisairauksien osalta huomioitiin kaikki suvun tautitapaukset eikä niitä rajoitettu esimerkiksi vain ensimmäisen asteen sukulaisiin. Sairauskertomuksista rekisteröitiin lähetteen syy lastentautien poliklinikalle, potilaiden oireet ja löydökset diagnoosivaiheessa sekä oireiden kesto.

Diagnoosivaiheessa potilaita haastattelivat lastentautien poliklinikalla työskennelleet erikoistuvat lääkärit sekä erikoislääkärit. Tieto potilaan painon laskusta perustui osittain vanhemmilta saatuun anamneesiin. Osalla potilaista lähettävä lääkäri oli kirjannut läheteeseen joko neuvolassa tai kouluterveydenhuollossa aikaisemmin määritetyn painon. Oireiden kesto oli ilmoitettu päivien, viikkojen tai kuukausien tarkkuudella ja perustui vanhempien arvioon. Myös tieto suvun tyypin 1 diabeteksestä ja muista autoimmuunisairauksista perustui vanhemmilta saatuun anamneesiin.

Kun lapsella tai nuorella diagnosoidaan tyypin 1 diabetes, tutkitaan lastentautien päivystyspoliklinikalla sopimuksen mukaan tietyt laboratoriomääritykset (Taulukko 1). Lisäksi lähipäivien aikana tutkitaan myös keliakiavasta-aineet ja kilpirauhasen toimintaa kuvaavat näytteet (Taulukko 1). Tässä tutkimuksessa kirjattiin laboratoriojärjestelmästä diagnoosivaiheessa otettujen näytteiden tulokset.

Taulukko 1. Tyypin 1 diabeteksen diagnoosivaiheessa otettavat laboratoriomääritykset TAYS:n lastenlinikassa.

Alkunäytteet päivystyspoliklinikalla:

Plasman glukoosi (P-Gluk)
 Plasman beetahydroksibutyraatti (P-OHButyr)
 Kapillaariveren verikaasuanalyysi (cB-VeKaas)
 Plasman natrium (P-Na)
 Plasman kalium (P-K)
 Plasman kalsium (P-Ca)
 Plasman kloridi (P-Cl)
 Plasman kreatiniini (P-Krea)
 Plasman C-reaktiivinen proteiini (P-CRP)
 Perusverenkuvaa (B-PVK)
 Veren hemoglobiini-A1c (B-HbA1c)
 Seerumin Langerhansin saareke -vasta-aineet (S-LangAb)
 Virtsan kemiallinen seulonta (U-KemSeul)

Muut diagnoosivaiheessa otettavat näytteet:

Seerumin tyreotropiini (S-TSH)
 Seerumin vapaa tyroksiini (S-T4v)
 Seerumin endomysiumvasta-aineet (S-EMAbA)
 Seerumin transglutaminaasivasta-aineet (S-TGAbA)
 Seerumin immunoglobuliini A (S-IgA)

Tässä tutkimuksessa käytettiin Taulukon 2 mukaisia kriteereitä ketoosin ja ketoasidoosin määrittelyssä. Tampereen yliopistollisen sairaalan lastenlinikalla kriteereihin kuuluvat lisäksi virtsan ketoaineiden määrä ja potilaan kliininen kuivumisaste. Tässä tutkimuksessa virtsan ketoaineiden määrä ja kuivumisaste jätettiin käsittelemättä, koska nämä tiedot olivat saatavissa vain osalta potilaista.

Taulukko 2. Tässä tutkimuksessa käytetyt hyperglykemian, ketoosin ja ketoasidoosin kriteerit.

	P-Gluk (mmol/l)	B-pH	B-HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	B-BE	P-OHButyr (mmol/l)	U-Keto	Kliininen kuivumisaste
Hyperglykemia	> 11,0	≥ 7,30			< 2,00		
Ketoosi		≥ 7,30			2,00–5,00		
Ketoasidoosi		< 7,30	< 15,0	< -6,6	> 5,00		

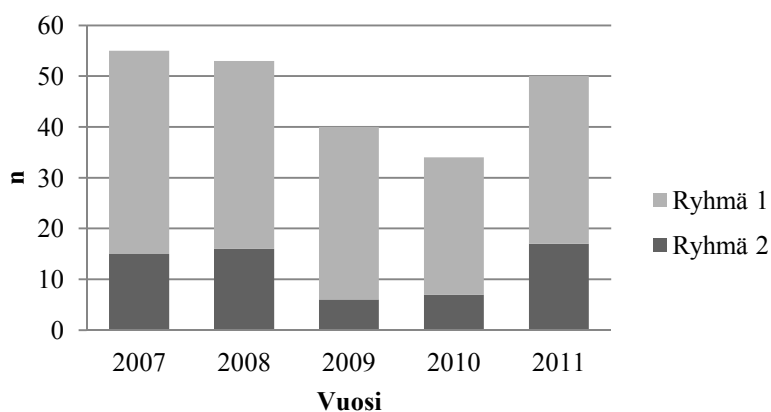
Tiedot tilastoitiin ja aineisto analysoitiin Microsoft Office Excel 2007 -taulukkolaskentaohjelmalla. Potilaiden oireita ja löydöksiä käsiteltiin sekä koko tutkimuspopulaation keskuudessa että kahtena eri ryhmänä riippuen siitä, olivatko he osallistuneet aikaisemmin diabetestutkimukseen. Oireita ja löydöksiä tarkasteltiin kolmessa eri ikäryhmässä: 0–4,99-vuotiaat, 5–9,99-vuotiaat ja 10–15,99-vuotiaat. Lisäksi potilaita vertailtiin kahdessa eri ryhmässä riippuen siitä, esiintyikö potilailla diagnoosihetkellä diabeettinen ketoasidoosi.

Sairauskertomustietojen käyttämistä varten saatiin käyttöluja Pirkanmaan sairaanhoitopiiriin Tiedekeskukselta ja Tays lastenklinikan johtoryhmältä.

3 TULOKSET

3.1 Potilaat

Vuosina 2007–2011 Pirkanmaan sairaanhoitopiirin alueella sairastui tyypin 1 diabetekseen yhteensä 232 alle 16-vuotiasta lasta. Ryhmään 1 kuului 171 (74 %) lasta ja ryhmään 2 61 (26 %) lasta. Ryhmän 2 potilaista 52 (85 %) oli osallistunut DIPP-tutkimukseen ja yhdeksän (15 %) TEDDY-tutkimukseen. Kuvassa 1 on esitetty tyypin 1 diabeteksen vuosittainen ilmaantuvuus ryhmittäin. Vuosittain sairastui keskimäärin 46 lasta.



Kuva 1. Tyypin 1 diabeteksen ilmaantuvuus ryhmittäin vuosina 2007–2011 Pirkanmaan sairaanhoitopiirissä. Ryhmään 1 kuuluivat potilaat, jotka eivät olleet osallistuneet diabetestutkimukseen ja ryhmään 2 potilaat, jotka olivat osallistuneet joko DIPP- tai TEDDY-tutkimukseen.

Taulukossa 3 on esitetty potilaiden piirteitä ryhmittäin ja kaikilla potilailla. Kaikista potilaista 105 (45 %) oli tyttöjä ja 127 (55 %) poikia. Alle 5-vuotiaita lapsia oli 61 (26 %), 5–9,99-vuotiaita 94 (41 %) ja 10–15,99-vuotiaita 77 (33 %). Potilaiden keski-ikä oli 8,18 vuotta. Poikien keskimääräinen sairastumisikä oli tyttöjen sairastumisikää korkeampi (8,29 vs. 8,04 vuotta). Kuvassa 2 on esitetty sukupuolijakauma ikäryhmittäin. Poikia sairastui kaikissa ikäryhmissä tyttöjä enemmän, mutta suurin ero sukupuolijakaumassa oli 10–15,99-vuotiaiden ikäryhmässä.

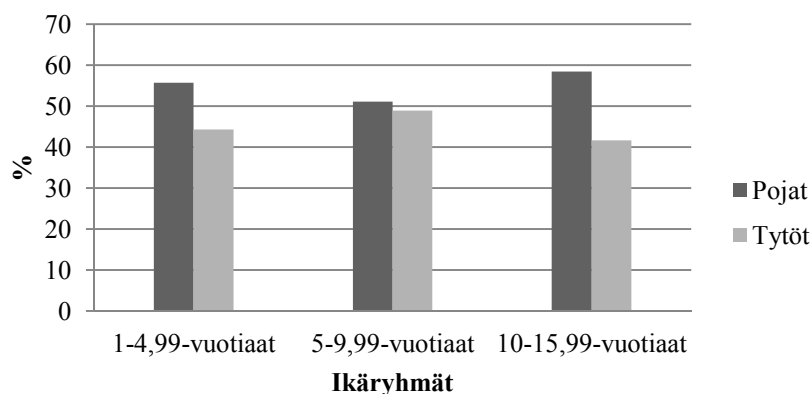
Ryhmän 1 potilaiden keski-ikä sairastumishetkellä oli ryhmän 2 potilaiden keski-ikää korkeampi (8,84 vs. 6,33 vuotta). Ryhmän 1 potilaista enemmistö kuului 5–9,99- ja 10–15,99-vuotiaiden ryhmään, kun taas ryhmän 2 potilaista enemmistö kuului 0–4,99-vuotiaiden lasten ikäryhmään. (Taulukko 3)

Kaikista potilaista seitsemällä (3 %) oli ennen diabetesdiagnoosia todettu jokin muu autoimmuunisairaus ja yhdeksällä (4 %) potilaalla todettiin diabetesdiagnoosin yhteydessä keliakia tai kilpirauhasen vajaatoiminta. Kaikista potilaista 99 (43 %) potilaalla oli suvussa tyyppin 1 diabetesta ja 49 (21 %) potilaalla oli suvussa jokin muu autoimmuunisairaus. (Taulukko 3)

Taulukko 3. Potilaiden piirteitä ryhmittäin sekä kaikilla potilailla. Ryhmään 1 kuuluivat potilaat, jotka eivät olleet osallistuneet diabetestutkimukseen ja ryhmään 2 potilaat, jotka olivat osallistuneet joko DIPP- tai TEDDY-tutkimukseen.

	Kaikki potilaat	Ryhmä 1	Ryhmä 2
<i>n</i> (%)	232 (100)	171 (74)	61 (26)
Keski-ikä (vaihteluväli) (vuosia)	8,18 (0,78–15,86)	8,84 (0,78–15,86)	6,33 (1,29–13,00)
Pojat	8,29	8,95	6,62
Tytöt	8,04	8,7	5,92
Ikäryhmät*			
0–4,99-vuotiaat	61 (26)	34 (20)	27 (44)
5–9,99-vuotiaat	94 (41)	69 (40)	25 (41)
10–15,99-vuotiaat	77 (33)	68 (40)	9 (15)
Poikia*	127 (55)	91 (53)	36 (59)
Autoimmuunitauti*			
Aikaisempi	7 (3)	6 (4)	1 (2)
Diagnoosin yhteydessä todettu	9 (4)	8 (5)	1 (2)
Suvussa*			
Tyyppin 1 diabetes	99 (43)	68 (40)	31 (51)
Muu autoimmuunitauti	49 (21)	37 (22)	12 (20)

*Arvot ilmoitettu muodossa *n* (%).



Kuva 2. Tyyppin 1 diabeteksen sukupuolijakauma ikäryhmittäin diagnoosivaiheessa.

3.2 Lastentautien poliklinikalle lähettämisen syy

Kaikista potilaista yhteensä 219 (94 %) potilaan lähetteen syy oli glukosuria, hyperglykemia, poikkeava sokerirasituskoete, diabetespäily tai diabeettinen ketoasidoosi. Ryhmän 1 potilaista 160 (94 %) potilaalla ja ryhmän 2

potilaista 59 (97 %) potilaalla lähetteen syy oli jokin edellä mainituista. Ryhmässä 1 muita lähetteen syitä olivat kahdella potilaalla vatsakipu sekä yksittäisillä potilailla oksentelu, gastroenteriitti ja yleistilan lasku, dehydraatio, nielutulehdus ja yleistilan lasku, kuume, pneumoniaepäily, näköhäiriö ja päänsärky, hypotyreoosi sekä säären selluliittiepäily. Ryhmässä 2 muita lähettämisen syitä olivat kuume ja dehydraatio sekä kuumeinen infektio.

3.3 Oireet ja löydökset diagnoosivaiheessa

3.3.1 Oireet ja löydökset ryhmittäin

Taulukossa 4 on esitetty oireiden ja löydösten esiintyvyys diagnoosihetkellä ryhmittäin sekä kaikilla potilailla. Jano, tihentynyt virtsaamisen tarve, painon lasku ja väsymys olivat yleisimmät oireet ja löydökset yleisyysjärjestyksessä, kun tarkasteltiin koko tutkimuspopulaatiota. Samat oireet olivat yleisimmät myös ryhmässä 1 samassa yleisyysjärjestyksessä. Ryhmässä 2 painon laskua oli vain kahdeksalla prosentilla potilaista, kun taas ryhmän 1 potilaista 74 %:lla ja koko tutkimusryhmää tarkasteltaessa 56 %:lla potilaista. Ryhmässä 2 yleisimmät oireet olivat jano, väsymys ja tihentynyt virtsaamisen tarve samoin yleisyysjärjestyksessä.

Ryhmässä 2 ei esiintynyt lainkaan sekundaarista kastelua, ripulia, ummetusta, asetonin tuoksua hengityksessä eikä tajunnan tason laskua. Samanaikainen infektio flunssa mukaan lukien oli jopa 18 %:lla kaikista potilaista, 20 %:lla ryhmän 1 potilaista ja 13 %:lla ryhmän 2 potilaista. Mikäli flunssapotilaat suljettiin pois infektiopotilaista, samanaikainen infektio todettiin kuudella prosentilla kaikista potilaista, kahdeksalla prosentilla ryhmän 1 potilaista ja kolmella prosentilla ryhmän 2 potilaista. (Taulukko 4)

Kaikista potilaista 84 %:lla oli jokin Taulukossa 4 esitetyistä oireista. Ryhmän 1 potilaista kahdella potilaalla ei ollut lainkaan Taulukossa 5 lueteltuja oireita. Toinen oli hakeutunut terveydenhoitajan vastaanotolle jalan lihaskrampin vuoksi, ja tässä yhteydessä oli havaittu poikkeavan korkea verensokeripitoisuus. Toisella potilaalla oli vuotta aikaisemmin huonon olon selvittelyjen yhteydessä todettu koholla oleva verensokeri, jonka vuoksi oli ohjelmoitu sokerirasituskoe. Potilas oli lähetetty lastentautien poliklinikalle poikkeavan sokerirasituskoe tuloksen vuoksi.

Ryhmän 2 potilaista 27 (44 %) potilaalla oli jokin Taulukossa 4 esitetyistä oireista. Sairauskertomusmerkintöjen perusteella kuitenkin vain 13 (21 %) ryhmän 2 potilaista oli alun perin hakeutunut lääkärin vastaanotolle oireiden perusteella. Muut potilaat olivat hakeutuneet lastentautien poliklinikalle poikkeavan sokerirasituskokeen tuloksen tai seurannassa havaitun hyperglykemian vuoksi.

Taulukko 4. Oireiden ja löydösten esiintyvyys diagnoosivaiheessa ryhmittäin ja kaikilla potilailla. Ryhmään 1 kuuluivat potilaat, jotka eivät olleet osallistuneet diabetestutkimukseen ja ryhmään 2 potilaat, jotka olivat osallistuneet joko DIPP- tai TEDDY-tutkimukseen.

Oireet ja löydökset	Kaikki	Ryhmä 1	Ryhmä 2
Jano	178 (77)	158 (92)	20 (33)
Tihentynyt virtsaamisen tarve	145 (63)	131 (77)	14 (23)
Painon lasku	131 (56)	126 (74)	5 (8)
Väsymys	122 (53)	104 (61)	18 (30)
Yöllinen virtsaamisen tarve	45 (19)	43 (25)	2 (3)
Sekundaarinen kastelu	21 (9)	21 (12)	0
Samanaikainen infektio			
Kaikki	42 (18)	34 (20)	8 (13)
Flunssa poissuljettu	15 (6)	13 (8)	2 (3)
Vatsakipu	32 (14)	29 (17)	3 (5)
Pahoinvointi	22 (9)	18 (11)	4 (7)
Oksentelu	26 (11)	24 (14)	2 (3)
Ripuli	5 (2)	5 (3)	0
Ummetus	6 (3)	6 (4)	0
Huonontunut ruokahalu	20 (9)	16 (9)	4 (7)
Päänsärky	15 (6)	13 (8)	2 (3)
Hengityksessä asetonin tuoksu	24 (10)	24 (14)	0
Tajunnan tason lasku	6 (3)	6 (4)	0
Jokin edellä mainittu oire	196 (84)	169 (99)	27 (44)

Kaikki arvot ilmoitettu muodossa n (%).

3.3.2 Oireet ja löydökset ikäryhmittäin

Taulukossa 5 on esitetty oireiden ja löydösten esiintyvyys diagnoosivaiheessa ikäryhmittäin. Kaikissa ikäryhmissä jano, tihentynyt virtsaamisen tarve, painon lasku ja väsymys olivat neljä yleisintä oiretta ja löydöstä. Painon lasku havaittiin vain 33 %:lla alle 5-vuotiaiden lasten ryhmässä, kun taas 5–9,99-vuotiaiden lasten ryhmässä painon laskua oli 64 %:lla ja 10–15,99-vuotiaiden ryhmässä 66 %:lla potilaista.

Sekundaarista kastelua ei esiintynyt lainkaan vanhimpien lasten ryhmässä. Yöllinen virtsaamisen tarve taas oli alle 5-vuotiaiden ryhmässä harvinaisempaa kuin vanhemmilla lapsilla. 10–15,99-vuotiaiden lasten ryhmässä lähes kaikilla (95 %) potilailla oli jokin Taulukossa 6 mainituista oireista, kun taas 5–9,99-vuotiaiden lasten ryhmässä 84 %:lla ja alle 5-vuotiaiden lasten ryhmässä vain 72 %:lla prosentilla potilaista. (Taulukko 5)

Taulukko 5. Koko tutkimusryhmän potilaiden oireiden ja löydösten esiintyvyys ikäryhmittäin.

Oireet ja löydökset	Ikäryhmät (v)		
	0–4,99 (n = 61)	5–9,99 (n = 94)	10–15,99 (n = 77)
Jano	42 (69)	70 (74)	66 (86)
Tihentynyt virtsaamisen tarve	31 (51)	62 (66)	52 (68)
Painon lasku	20 (33)	60 (64)	51 (66)
Väsymys	30 (49)	40 (43)	52 (68)
Yöllinen virtsaamisen tarve	3 (5)	27 (29)	15 (19)
Sekundaarinen kastelu	7 (11)	14 (15)	0
Samanaikainen infektio			
Kaikki	13 (21)	13 (14)	16 (21)
Flunssa poissuljettu	6 (10)	2 (2)	7 (9)
Vatsakipu	5 (8)	14 (15)	13 (17)
Pahoinvointi	1 (2)	10 (11)	11 (14)
Oksentelu	4 (7)	11 (12)	11 (14)
Ripuli	2 (3)	2 (2)	1 (1)
Ummetus	2 (3)	1 (1)	3 (4)
Huonontunut ruokahalu	7 (11)	10 (11)	3 (4)
Päänsärky	1 (2)	9 (10)	5 (6)
Hengityksessä asetonin tuoksu	5 (8)	6 (6)	13 (17)
Tajunnan tason lasku	2 (3)	1 (1)	3 (4)
Jokin edellä mainituista oireista	44 (72)	79 (84)	73 (95)

Kaikki arvot ilmoitettu muodossa n (%).

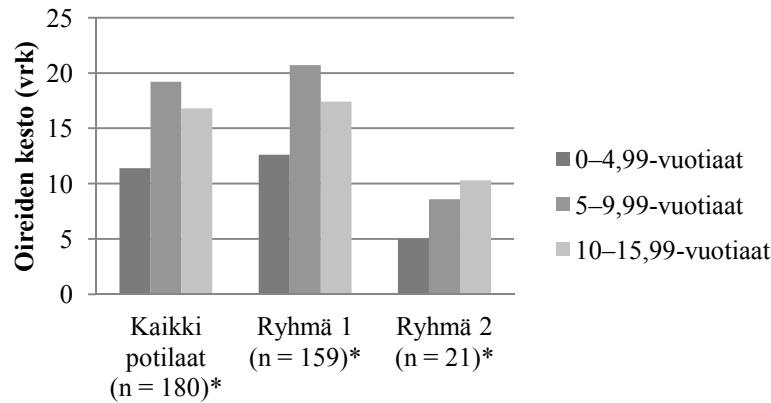
3.4 Oireiden kesto ennen diagnoosia

3.4.1 Oireiden kesto ryhmittäin

Kaikista potilaista oireita oli 196 (84 %) potilaalla. Oireiden kesto oli kirjattu 180 (92 %) potilaan sairaskertomustietoihin päivien, viikkojen tai kuukausien tarkkuudella. Kaikkien potilaiden oireiden keskimääräinen kesto ennen diabetesdiagnoosia oli 16,6 vuorokautta (vaihteluväli 1–120). Ryhmän 1 potilaiden oireet olivat kestäneet keskimäärin 17,7 vuorokautta (vaihteluväli 2–120) ja ryhmän 2 potilaiden 8,0 vuorokautta (vaihteluväli 1–30).

3.4.2 Oireiden kesto ikäryhmittäin

Kuvassa 3 on esitetty oireiden keskimääräinen kesto ikäryhmittäin kaikilla potilailla sekä ryhmässä 1 ja 2. Kaikista potilaista alle 5-vuotiaiden lasten oireet olivat kestäneet 11,4 vuorokautta, 5–9,99-vuotiaiden 19,2 vuorokautta ja 10–15,99-vuotiaiden 16,8 vuorokautta. Myös tarkasteltaessa molempia ryhmiä erikseen, alle 5-vuotiaiden lasten oireet olivat keskimäärin kestäneet lyhyemmän aikaa kuin vanhempien lasten oireet.



Kuva 3. Oireiden keskimääräinen kesto ikäryhmittäin kaikilla potilailla sekä ryhmässä 1 ja 2. Ryhmään 1 kuuluivat potilaat, jotka eivät olleet osallistuneet diabetestutkimukseen ja ryhmään 2 potilaat, jotka olivat osallistuneet joko DIPP- tai TEDDY-tutkimukseen.

*n viittaa niiden potilaiden lukumäärään, joilla oireiden kesto oli kirjattu.

3.5 Laboratoriolöydökset diagnoosivaiheessa

3.5.1 Laboratoriolöydökset ryhmittäin

Taulukossa 6 on esitetty keskimääräiset laboratoriokoetulokset kaikilla potilailla sekä ryhmässä 1 ja 2. Tarkasteltaessa koko tutkimuspopulaatiota keskimääräinen plasman glukoosipitoisuus diagnosoitavilla oli 22,4 mmol/l (vaihteluväli 4,1–61,8). Veren pH-pitoisuus vaihteli välillä 6,88–7,53 (keskiarvo 7,35), bikarbonaattipitoisuus 3,0–28,7 mmol/l (keskiarvo 19,5) ja emäsylimäärä -26,8–3,5 (keskiarvo -5,3). Plasman hydroksibutyraatin keskimääräinen pitoisuus oli 2,77 mmol/l (vaihteluväli 0,01–11,89). Plasman glykosyloituneen hemoglobiini A:n pitoisuus vaihteli välillä 5,2–19,2 % (keskiarvo 10,4).

Ryhmässä 1 plasman glukoosipitoisuus oli keskimäärin noin kaksi kertaa korkeampi kuin ryhmässä 2 (25,7 vs. 12,7 mmol/l). Keskimääräinen veren pH-pitoisuus oli ryhmässä 1 aavistuksen viitealueen alapuolella (7,33), kun taas ryhmässä 2 pH-pitoisuus oli viitealueella (7,41). Veren bikarbonaattipitoisuus oli ryhmässä 1 keskimäärin matalampi kuin ryhmässä 2 (18,5 vs. 22,6 mmol/l), samoin veren emäsylimäärä (-6,6 vs. -1,4). Glykosyloituneen hemoglobiini A:n pitoisuus oli ryhmässä 1 keskimäärin korkeampi kuin ryhmässä 2 (11,5 vs. 7,0 %), samoin plasman hydroksibutyraattipitoisuus (3,56 vs. 0,42 mmol/l). (Taulukko 6)

Taulukko 6. Keskimääräiset laboratoriokoetulokset diagnoosivaiheessa kaikilla potilailla sekä ryhmissä 1 ja 2 (vaihteluväli). Ryhmään 1 kuuluivat potilaat, jotka eivät olleet osallistuneet diabetestutkimukseen ja ryhmään 2 potilaat, jotka olivat osallistuneet joko DIPP- tai TEDDY-tutkimukseen.

	Kaikki potilaat	Ryhmä 1	Ryhmä 2	Viitealue
P-Gluk (mmol/l)	22,4 (4,1–61,8)	25,7 (4,3–61,8)	12,7 (4,1–37,7)	4,0–6,1
B-pH	7,35 (6,88–7,53)	7,33 (6,88–7,49)	7,41 (7,24–7,53)	7,35–7,44
B-pCO ₂ (kPa)	4,5 (1,2–7,2)	4,4 (1,2–7,2)	4,8 (2,1–6,0)	4,5–6,0
B-HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	19,5 (3,0–28,7)	18,5 (3,0–28,7)	22,6 (6,5–26,7)	22,0–27,0
B-BE	-5,3 (-26,8–3,5)	-6,6 (-26,8–3,5)	-1,4 (-19,8–2,5)	-3,0–+3,0
P-OHButyr (mmol/l)	2,77 (0,01–11,89)	3,56 (0,03–11,89)	0,42 (0,01–9,07)	< 0,5
B-HbA1c (%)	10,4 (5,2–19,2)	11,5 (5,8–19,2)	7,0 (5,2–12,3)	4,0–6,0
P-Na (mmol/l)	134 (120–143)	133 (120–143)	136 (125–142)	137–144
P-K (mmol/l)	4,1 (3,1–5,4)	4,2 (3,1–5,4)	4,0 (3,5–4,5)	3,3–4,8
P-Cl	100 (30–113)	99 (30–113)	102 (94–108)	96–111
fP-Ca	2,44 (2,15–2,89)	2,45 (2,15–2,89)	2,42 (2,20–2,67)	2,15–2,51
P-Krea (mmol/l)	37 (19–99)	39 (20–99)	33 (19–58)	< 45–100*
S-LangAb positiivinen (%)	129 (56)	93 (54)	36 (59)	< 5

* Viitearvo iästä riippuvainen

3.5.2 Laboratoriolöydökset ikäryhmittäin

Keskimääräiset laboratoriokoetulokset ikäryhmittäin on esitetty Taulukossa 7. Plasman glukoosipitoisuus oli keskimäärin korkein vanhimpien lasten ryhmässä ja matalin nuorimpien lasten ryhmässä (23,9 ja 20,6 mmol/l). Samoin veren glykosyloituneen hemoglobiini A:n pitoisuus oli keskimäärin korkein vanhimpien lasten ryhmässä ja matalin nuorimpien lasten ryhmässä (11,7 ja 8,5 %). Veren pH-pitoisuus oli keskimäärin matalin (7,32) vanhimmassa ikäryhmässä, samoin veren emäsyylimäärä (-5,8). Veren bikarbonaattipitoisuudessa ei ollut merkittävää eroa ikäryhmittäin. Plasman hydroksibutyraatin pitoisuus oli keskimäärin korkein (3,19 mmol/l) vanhimmassa ikäryhmässä ja matalin nuorimmassa ikäryhmässä (2,07 mmol/l).

Taulukko 7. Keskimääräiset laboratoriokokeetulokset diagnoosivaiheessa ikäryhmittäin (vaihteluväli).

	Ikäryhmät		
	0–4,99-vuotiaat (n=61)	5–9,99-vuotiaat (n=94)	10–15,99-vuotiaat (n=77)
P-Gluk (mmol/l)	20,6 (4,1-61,8)	22,2 (4,1-52,0)	23,9 (4,3-54,8)
B-pH	7,37 (6,88-7,53)	7,37 (6,97-7,49)	7,32 (6,90-7,46)
B-pCO ₂ (kPa)	4,4 (1,2-6,0)	4,4 (1,6-5,7)	4,7 (1,6-7,2)
B-HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	19,6 (3,0-26,7)	19,5 (4,7-26,9)	19,6 (3,0-28,7)
B-BE	-5,2 (-26,8-2,5)	(5,0 (-23,3-2,9)	-5,8 (-26,7-3,5)
P-OHButyr (mmol/l)	2,07 (0,04-11,08)	2,89 (0,01-10,76)	3,19 (0,03-11,89)
B-HbA _{1c} (%)	8,5 (5,4-13,1)	10,5 (5,2-18,3)	11,7 (5,8-19,2)
P-Na (mmol/l)	134 (126-140)	134 (123-142)	134 (120-143)
P-K (mmol/l)	4,2 (3,7-5,2)	4,1 (3,1-5,1)	4,1 (3,1-5,4)
P-Cl	100 (30-112)	100 (90-107)	100 (81-113)
P-Ca	2,48 (2,22-2,76)	2,44 (2,15-2,89)	2,41 (2,18-2,66)
P-Krea (mmol/l)	28 (19-99)	37 (22-58)	44 (26-85)
S-LangAb positiivinen (%)	34 (56)	56 (60)	39 (51)

3.5.3 Ketoosi

Kaikista potilaista 35 (15 %) potilaalla todettiin diagnoosihetkellä ketoosi. Kaikki ketoosipotilaat kuuluivat ryhmään 1. Alle 5-vuotiaiden lasten ryhmässä ketoosi esiintyi kahdeksalla (13 %) potilaalla, 5–9,99-vuotiaiden ryhmässä 14 (15 %) potilaalla ja 10–15,99-vuotiaiden ryhmässä 13 (17 %) potilaalla.

3.5.4 Diabeettinen ketoasidoosi

Diagnoosihetkellä 35 (15 %) potilaalla todettiin diabeettinen ketoasidoosi (DKA). Yhtä potilasta lukuun ottamatta nämäkin potilaat kuuluivat ryhmään 1. Alle 5-vuotiaiden lasten ryhmässä DKA:a esiintyi kahdeksalla (13 %) potilaalla, 5–9,99-vuotiaiden ryhmässä 13 (14 %) potilaalla ja 10–15,99-vuotiaiden ryhmässä 14 (18 %) potilaalla. (Taulukko 8)

Taulukossa 8 on vertailtu potilaita, joilla esiintyi DKA diagnoosivaiheessa ja potilaita, joilla ei esiintynyt DKA:a. DKA:a sairastaneiden potilaiden keski-ikä oli hieman korkeampi kuin niiden potilaiden, joilla ei todettu DKA:a (8,47 vs. 8,13 vuotta). DKA:a sairastaneista potilaista 46 % oli poikia ja 54 % tyttöjä. DKA:a esiintyi vähemmän potilailla, joilla oli suvussa tyyppin 1 diabetesta (12 vs. 17 %). Oireet olivat keskimäärin kestäneet pidempään potilailla, joilla todettiin DKA (19,7 vs. 15,8 vuorokautta). DKA:a sairastaneiden potilaiden ryhmässä plasman glukoosipitoisuus oli diagnoosivaiheessa keskimäärin 31,3 mmol/l. Potilailla, joilla ei todettu DKA:a, plasman glukoosipitoisuus oli keskimäärin 20,8 mmol/l. Myös glykosyloituneen hemoglobiini A:n pitoisuus oli korkeampi potilailla, joilla todettiin DKA (12,8 vs. 9,9 %).

Taulukko 8. Potilaiden vertailua diabeettisen ketoasidoosin (DKA) esiintymisen suhteen.

	DKA +	DKA -
<i>n</i> (%)	35 (15)	197 (85)
Keski-ikä (vaihteluväli) (vuosia)	8,47 (0,78–14,26)	8,13 (0,98–15,86)
Ikäryhmät*		
0–4,99-vuotiaat	8 (13)	53 (87)
5–9,99-vuotiaat	13 (14)	81 (86)
10–15,99-vuotiaat	14 (18)	63 (82)
Poikia*	16 (46)	111 (56)
Suvussa*		
Tyypin 1 diabetes +	12 (12)	87 (88)
Tyypin 1 diabetes -	23 (17)	110 (83)
Oireiden keskimääräinen kesto (vaihteluväli) (vrk)	19,7 (2–60)	15,8 (1–120)
Samanaikainen infektio*	7 (20)	35 (18)
Keskimääräiset laboratorikoetulokset		
P-Gluk (mmol/l)	31,3 (19,9–48,0)	20,8 (4,1–61,8)
B-HbA1c (%)	12,8 (8,7–19,1)	9,9 (5,2–19,2)
S-LangAb positiivinen*	21 (60)	108 (55)

*Arvot ilmoitettu muodossa *n* (%).

4 POHDINTA

Pirkanmaan sairaanhoitopiirin alueella kaikki alle 16-vuotiaat lapset hoidetaan TAYS:n lastenkliniikassa, joten tässä tutkimuksessa ovat mukana kaikki sairaanhoitopiirin alueella sairastuneet lapset. Vuosina 2007–2011 Pirkanmaan sairaanhoitopiirin alueella tyypin 1 diabeteksen vuosittainen ilmaantuvuus oli keskimäärin 46. Ilmaantuvuus oli korkein vuonna 2007, jonka jälkeen ilmaantuvuus laski aina vuoteen 2010 asti ja nousi uudelleen vuonna 2011. Tarkasteltu aikajakso oli kuitenkin melko lyhyt ja potilasmäärät pieniä, joten tyypin 1 diabeteksen ilmaantuvuuden muutoksia ei voi luotettavasti tämän tutkimuksen perusteella analysoida. Laajempien tutkimusten perusteella kuitenkin tiedetään, että tyypin 1 diabeteksen ilmaantuvuus on jatkuvasti lisääntynyt (2,3, 5).

Viime vuosikymmeninä diabetekseen sairastumisen on todettu lisääntyneen erityisesti pienillä lapsilla (5, 16, 23). Tässä tutkimuksessa suurin osa tyypin 1 diabetekseen sairastuneista kuului 5–9,99-vuotiaiden lasten ryhmään eli tarkastelujaksomme aikana esiintyvyyshuippu ei näyttänyt olevan kaikkein nuorimpien kohdalla. Ero todennäköisesti johtuu oman tutkimuksemme lyhyehköstä ajanjaksosta. Harjutsalo V ym. tutkivat vuosina 1980–2005 Suomessa tyypin 1 diabeteksen ilmaantuvuutta lapsilla kolmessa eri ikäryhmässä: 0–4-vuotiaat, 5–9-vuotiaat ja 10–14-vuotiaat (5). Ilmaantuvuus oli korkein 10–14-vuotiailla lapsilla vielä 1980-luvulla, kun taas 2000-luvun alussa ilmaantuvuuden huippu oli siirtynyt 5–9-vuotiaisiin lapsiin, mikä näkyi myös omassa aineistossamme. Harjutsalon tutkimuslöydösten perusteella arvioitiin, että vuosina 2016–2020 tyypin 1 diabeteksen ilmaantuvuus tulee olemaan yleisin alle 5-vuotiaiden lasten ryhmässä.

Tässä tutkimuksessa hieman suurempi osa tyypin 1 diabetekseen sairastuvista lapsista oli poikia (55 % vs. 45 %). Useissa aikaisemmissa tutkimuksissa on todettu, että suuren ilmaantuvuuden maissa, kuten Suomessa, tuntemattomasta syystä poikia sairastuu tyypin 1 diabetekseen tyttöjä enemmän (5, 14, 24,25). Tämä on poikkeavaa verrattaessa muihin autoimmuunisairauksiin, jotka ovat yleensä naisilla yleisempiä (25). Suomalaisessa tutkimuksessa tyttöjen ja poikien sairastumisriskin todettiin olevan yhtä suuri aina 11 ikävuoteen asti, jonka jälkeen uusia diabetestapauksia diagnosoitiin pojilla selkeästi enemmän (5). Toisessa suomalaisessa tutkimuksessa, jossa tutkittiin tyypin 1 diabeteksen ilmaantuvuutta 15–39-vuotiailla nuorilla aikuisilla, todettiin myös, että nuoria miehiä sairastuu selkeästi naisia useammin tyypin 1 diabetekseen (26). Omassa aineistossamme poikia sairastui kaikissa ikäryhmissä enemmän kuin tyttöjä, mutta ero sukupuolijakaumassa oli suurin vanhimpien lasten ryhmässä (58 % vs. 42 %).

Jano, tihentynyt virtsaamisen tarve, painon lasku ja väsymys ovat diabeteksen klassisia oireita (11) ja ne olivat myös tässä tutkimuksessa selkeästi yleisimmät oireet kaikissa ikäryhmissä. Nuorimpien lasten ryhmässä näiden oireiden esiintyvyys oli kuitenkin vähäisempi vanhempiin lapsiin verrattaessa. Esimerkiksi janon ja tihentyneen virtsaamisen esiintyvyydet lisääntyivät tasaisesti vanhemmissa ikäryhmissä ja nuorimpien lasten ryhmässä painon lasku oli keskimäärin puolet harvinaisempaa kuin vanhemmilla lapsilla. Löydöstä saattaa hyvin selittää se, että esimerkiksi lisääntyneen janon havaitseminen riippuu pitkälti siitä, osaako lapsi pyytää juotavaa tai hakea sitä itse. Nuorimmat lapset saattavatkin vain olla poikkeavan levottomia janonsa vuoksi. Hyvin nuorilla lapsilla myös tihentyneen virtsaamisen havaitseminen voi olla haastavaa nykyisten hyvin imukykyisten vaippojen vuoksi. Matalampaa painon laskun esiintyvyyttä taas saattaa selittää se, että pienillä lapsilla oireiden kesto oli lyhyempi eikä painon laskua ehtinyt siksi merkittävässä määrin kehittyä. Nuorilla lapsilla diabeteksen oireet siis saattavat olla epämääräisempiä ja siten vaikeampia havaita.

Aikaisemmissa tutkimuksissa on todettu, että pikkulapsilla tyypin 1 diabeteksen alku on usein äkillisempi ja vakavampi kuin vanhemmilla lapsilla (14–19). Tässä tutkimuksessa alle 5-vuotiaiden lasten oireiden kesto olikin lyhin (keskimäärin 11,4 vuorokautta), mutta heidän taudinkuvansa ei ollut vanhempia lapsia vakavampi. Päinvastoin tutkimuksessa havaittiin, että vanhimpien lasten ryhmässä plasman glukoosin ja glykosyloituneen hemoglobiini A:n pitoisuudet olivat korkeimmat ja heillä myös ketoosi ja DKA olivat yleisimpiä. Vanhimpien lasten ryhmässä oireiden kesto olikin nuorimpia lapsia pidempi (keskimäärin 16,8 vuorokautta). Vanhempien lasten diagnoosin viivästyminen saattaa selittää se, että teini-ikäiset lapset ovat itsenäisempiä eivätkä vanhemmat siksi huomaa heidän oireitaan yhtä hyvin kuin nuoremmilla lapsilla.

Tässä tutkimuksessa pikkulasten lievempää taudinkuvaa diagnoosivaiheessa saattaa selittää osallistuminen diabetestutkimukseen. Seurantatutkimukseen osallistuneilla lapsilla tyypin 1 diabetes diagnosoitiin keskimäärin 2,5 vuotta nuorempana kuin muilla lapsilla (keski-ikä 6,33 vs. 8,84 vuotta) ja suurin osa (44 %) heistä kuului 0–4,99-vuotiaiden lasten ryhmään. Näillä potilailla oireet olivat kestäneet keskimäärin puolet lyhyemmän aikaa kuin muiden potilaiden oireet (8,0 vs. 17,7 vuorokautta). Myös plasman glukoosin ja glykosyloituneen hemoglobiini A:n pitoisuudet olivat huomattavasti matalammat diagnoosivaiheessa (12,7 vs. 25,7 mmol/l ja 7,0 vs. 11,5 %). Vain yhdellä potilaalla, joka kuului diabetestutkimukseen, todettiin diagnoosivaiheessa DKA. Diabetestutkimukseen osallistuvat potilaat ja heidän vanhempansa ovatkin yleensä tietoisempia tyypin 1 diabeteksen oireista ja heitä myös seurataan säännöllisin väliajoin. Tästä johtuen tyypin 1 diabeteksen diagnoosi tehdään yleensä aikaisessa vaiheessa, mikä luonnollisesti vaikuttaa siihen, että taudinkuva on diagnoosivaiheessa lievempi.

TEDDY-tutkimuksessa todettiin, että pitkäaikaiseen seurantaan osallistuminen vähensi DKA:n ilmaantuvuutta alle 2-vuotiailla lapsilla, kun sitä verrattiin yleiseen DKA:n ilmaantuvuuteen TEDDY-tutkimukseen osallistuneissa maissa (27). Alle 5-vuotiailla lapsilla vastaava ero havaittiin, kun DKA:n ilmaantuvuutta tutkimuspotilailla verrattiin DKA:n ilmaantuvuuteen Yhdysvalloissa ja Saksassa, mutta tilastollisesti merkitsevää eroa ei todettu, kun tutkimuspotilaita verrattiin Suomen ja Ruotsin diabetopotilaisiin. Tulosta selittää se, että DKA:n ilmaantuvuus on pienempi niissä maissa, kuten Suomessa ja Ruotsissa, joissa tyypin 1 diabeteksen ilmaantuvuus on korkea. Lisäksi TEDDY-tutkimukseen osallistuneilla potilailla DKA:n riskin todettiin olevan yhtä suuri riippumatta siitä, esiintykö tutkimuspotilaan ensimmäisen asteen sukulaisella tyypin 1 diabetesta. Tämä taas osoittaa, että tieto diabetesriskistä ja pitkäaikainen seuranta saattavat vähentää DKA:n riskiä riippumatta perinnöllisestä alttiudesta.

Tässä tutkimuksessa lähes puolella (43 %) kaikista potilaista oli suvussa tyypin 1 diabetesta. Tutkimuksessa otettiin kuitenkin huomioon kaikki suvun tyypin 1 diabetestapaukset. Tieto suvun tyypin 1 diabeteksestä perustui vanhemmilta saatuun anamneesiin, joten esimerkiksi osa tyypin 2 diabeetikoista on saatettu sekoittaa tyypin 1 diabeetikoiksi. Hekkala A ym. havaitsivat, että 12,6 %:lla potilaista, joilla diagnosoitiin tyypin 1 diabetes vuosina 2002–2005 Suomessa, esiintyi tyypin 1 diabetesta ensimmäisen asteen sukulaisella ja 6,6 %:lla potilaista ainakin yksi isovanhempi sairasti tyypin 1 diabetesta (28). Samassa tutkimuksessa havaittiin, että DKA oli diagnoosivaiheessa harvinaisempi potilailla, joilla oli tyypin 1 diabetesta ensimmäisen asteen sukulaisella (7,4 % vs. 20,5 %) tai isovanhemmalla (11,3 % vs. 20,5 %). Vanhemman tai isovanhemman tyypin 2 diabeteksella ei ollut vastaavaa vaikutusta. Myös tässä tutkimuksessa potilailla, joilla esiintyi suvussa tyypin 1 diabetesta, todettiin harvemmin DKA (12 vs. 17 %). On ymmärrettävää, että potilailla, joilla on lähisuvussa tyypin 1 diabetesta, DKA:n esiintyvyys on pienempi, koska näiden lasten perheet tunnistavat paremmin sairauden oireet, omistavat mahdollisesti veren glukoosipitoisuuden mittaamiseen tarvittavat välineet ja osaavat hakeutua nopeammin hoitoon. Tyypin 1 diabeteksen positiivinen sukuanamneesi voi myös muistuttaa hoitavaa lääkärinä diabeteksen mahdollisuudesta.

Diagnoosivaiheessa todetun DKA:n on onneksi todettu vähentyneen viime vuosikymmenten aikana (16, 24). Sen yleisyyden on todettu olevan kääntäen verrannollinen tyypin 1 diabeteksen ilmaantuvuuden kanssa (29). Oulun yliopistollisen sairaalan alueella tehdyssä retrospektiivisessä tutkimuksessa DKA:n esiintyvyyden todettiin vähentyneen diagnoosivaiheessa jopa 50 %:lla vuosien 1982–2002 välisenä aikana (16). 2000-luvun alussa tehdyssä suomalaisessa tutkimuksessa DKA todettiin diagnoosivaiheessa 19,2 %:lla potilaista, kun sen kriteerinä oli veren pH-pitoisuus alle 7,30 (28). Tässä tutkimuksessa käytettiin myös muita DKA:n diagnoosikriteereitä ja se todettiin 15,1 %:lla (n = 35) potilaista. Näillä potilailla diabeteksen oireet olivat kestäneet keskimäärin pidemmän aikaa kuin muilla potilailla ja heillä myös glykosyloituneen hemoglobiinin pitoisuus oli muita lapsia korkeampi viitaten viivästyneeseen diabeteksen diagnoosiin ja hoitoon.

Tässä tutkimuksessa on useita rajoittavia tekijöitä. Ensinnäkin tutkimus oli retrospektiivinen ja käytössä oli ainoastaan sairauskertomus- ja laboratoriojärjestelmään kirjatut tiedot. Potilaita olivat haastatelleet ja tutkineet useat eri henkilöt ja siten myös potilastietoja oli kirjattu hieman eri tavoin. Potilaiden esitietoja ja nykysairauteen liittyviä asioita ei haastateltu systemaattisesti. Lisäksi monet asiat, kuten sukuanamneesi, oireiden kesto ja painon lasku, perustuivat vanhempien arvioon.

Diagnoosivaiheessa diabeteksen klassiset oireet, joita ovat jano, tihentynyt virtsaamisen tarve, painon lasku ja väsymys, ovat yleisiä. Nuorimmilla lapsilla oireet kehittyvät yleensä nopeammin ja ne voivat olla epämääräisempiä kuin vanhemmilla. Jotta insuliinin puutoksesta johtuva ketoasidoosi voitaisiin estää, diabetesta pitää osata epäillä, vaikka potilaan oireet eivät olisikaan aivan tyypillisiä. Virtsanäytteen liuskatestin ja/tai verensokerin määrittäminen kuuluvat joka tapauksessa tuntemattomasta syystä huonokuntoisen lapsen perusselvityksiin ja ne ovat helppo ja edullinen tapa välttää pahimmassa tapauksessa tehohoidolta tai jopa lapsen menehtymiseltä. Mikäli lapsella todetaan glukosuria tai hyperglykemia, pitää lapsi lähettää viivyttelämättä lähimpään hoitopaikkaan, jossa onnistuu sekä diagnoosin varmistaminen että hoidon aloitus. Lisäämällä tietoa diabeteksestä ja sen oireista sekä väestötasolla että terveydenhuollossa, diabetes voidaan diagnosoida varhaisemmassa vaiheessa ja vakavilta komplikaatioilta voidaan välttää.

5 LÄHTEET

- (1) Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. *Diabetes care* 2000;23:1516–26.
- (2) DiaMond -projektiryhmä. Incidence and trends of childhood type 1 diabetes worldwide 1990–1999. *Diabetic Medicine* 2006;23:857–66.
- (3) Onkamo P, Vaananen S, Karvonen M, Tuomilehto J. Worldwide increase in incidence of type I diabetes – the analysis of the data on published incidence trends. *Diabetologia* 1999;42:1395–403.
- (4) Knip M. Pathogenesis of type 1 diabetes: implications for incidence trends. *Hormone Research in Paediatrics* 2011;76(Suppl):57–64.
- (5) Harjutsalo V, Sjöberg L, Tuomilehto J. Time trends in the incidence of type 1 diabetes in Finnish children: a cohort study. *The Lancet* 2008;371:1777–82.
- (6) Keskinen P. Diabetes on yleinen sairaus lapsilla ja nuorilla. Kirjassa: Ilanne-Parikka P, Rönnemaa T, Saha M-T, Sane T, toim. Diabetes. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2011, s. 332.
- (7) Saraheimo M. Tyypin 1 diabetes. Kirjassa: Ilanne-Parikka P, Rönnemaa T, Saha M-T, Sane T, toim. Diabetes. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2011, s. 28–30.
- (8) Knip M, Veijola R, Virtanen SM, Hyöty H, Vaarala O, Åkerblom HK. Environmental triggers and determinants of type 1 diabetes. *Diabetes* 2005;54(Suppl2):S125-36.
- (9) Keskinen P. Miksi lapsi sairastuu diabetekseen? Kirjassa: Ilanne-Parikka P, Rönnemaa T, Saha M-T, Sane T, toim. Diabetes. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2011, s. 333.
- (10) Keskinen P. Diabeteksen syntyä selvittävät seurantalutkimukset Suomessa. Kirjassa: Ilanne-Parikka P, Rönnemaa T, Saha M-T, Sane T, toim. Diabetes. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2011, s. 334.
- (11) Saraheimo M. Diabeteksen oireet. Kirjassa: Ilanne-Parikka P, Rönnemaa T, Saha M-T, Sane T, toim. Diabetes. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2011, s. 24–26.
- (12) Roche EF, Menon A, Gill D, Hoey H. Clinical presentation of type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes* 2005;6:75–78.

- (13) Ilanne-Parikka P. Liian korkea verensokeri ja happomyrkytys. Kirjassa: Ilanne-Parikka P, Rönnemaa T, Saha M-T, Sane T, toim. Diabetes. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2011, s. 301–2.
- (14) Komulainen J, Kulmala P, Savola K, ym. Clinical, autoimmune, and genetic characteristics of very young children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:1950–55.
- (15) Hekkala A, Reunanen A, Koski M, Knip M, Veijola R. Age-related differences in the frequency of ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care* 2010;33:1500–2.
- (16) Hekkala A, Knip M, Veijola R. Ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in children in Northern Finland. *Diabetes Care* 2007;30:861–6.
- (17) Komulainen J, Lounamaa R, Knip M, Kaprio EA, Åkerbom HK. Ketoacidosis at the diagnosis of type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus is related to poor residual β cell function. *Archives of Disease in Childhood* 1996;75:410–5.
- (18) Bui H, To T, Stein R, Fung K, Daneman D. Is diabetic ketoacidosis at disease onset a result of missed diagnosis? *The Journal of Pediatrics* 2010;156:472–7.
- (19) Pawlowicz M, Birkholz D, Niedzwiecki M, Balcerska A. Difficulties or mistakes in diagnosing type 1 diabetes in children? - demographic factors influencing delayed diagnosis. *Pediatric Diabetes* 2009;10:542–9.
- (20) Neu A, Willasch A, Eehalt S, Hub R, Ranke MB. Ketoacidosis at onset of type 1 diabetes mellitus in children - frequency and clinical presentation. *Pediatric Diabetes* 2003;4:77–81.
- (21) Usher-Smith JA ym. Factors associated with the presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes in children and young adults: a systematic review. *British Medical Journal* 2011;343:d4092.
- (22) Edge JA, Ford-Adams ME, Dunger DB. Causes of death in children with insulin dependent diabetes 1990–96. *Arch Dis Child* 1999;81:318–23.
- (23) Karvonen M, Pitkaniemi J, Tuomilehto J. The onset age of type 1 diabetes in Finnish children has become younger. *Diabetes care* 1999; 22:1066–70.
- (24) Samuelsson U, Stenhammar L. Clinical characteristics at onset of type 1 diabetes on children diagnosed between 1977 and 2001 in the south-east region of Sweden. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2005;68:49–55.
- (25) Gale EAM, Gillespie KM. Diabetes and gender. *Diabetologia* 2001;44:3–15.
- (26) Lammi N, Blomstedt PA, Moltchanova E, Eriksson JG, Tuomilehto J, Karvonen M. Marked temporal increase in the incidence of type 1 and type 2 diabetes among young adults in Finland. *Diabetologia* 2008;51:897–9.
- (27) Larsson HE, Vehik K, Bell R, ym. Reduced prevalence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in young children participating in longitudinal follow-up. *Diabetes Care* 2011;34:2347–52.
- (28) Hekkala A, Ilonen J, Knip M, Veijola R. Family history of diabetes and distribution of class II HLA genotypes in children with newly diagnosed type 1 diabetes: effect on diabetic ketoacidosis. *European Journal of Endocrinology* 2011;165:813–7.
- (29) Lévy-Marchal C, Patterson CC, Green A. Geographical variation of presentation at diagnosis of Type I diabetes in children: the EURODIAB Study. *Diabetologia* 2001;44:(Supplement 3) B75-B80.