

Sari Mäkimattila ja Valma Harjutsalo

Tyypin 1 diabetes ja muut autoimmuunisairaudet

Joka viidennellä tyypin 1 diabetesta sairastavalla on vähintään toinen muu autoimmuunisairaus, ja sairastuvuus autoimmuunitauteihin on moninkertainen muuhun väestöön verrattuna. Lapsuusiän jälkeen tyypin 1 diabetekseen sairastuneiden, naispuolisten ja iäkkäiden kilpirauhasen vajaatoiminnan riski on suurin, kun taas keliakia puhkeaa diabetekseen sairastuneille useammin alle kymmenvuotiaana. Syitä autoimmuunisairauksien kasautumisesta samoille yksilöille ei tunneta riittävästi. Kyseessä on monisyinen tapahtumaketju, johon liittyvät perimä, puolustusjärjestelmän toiminta ja ulkoiset tekijät. Uudet solubiologian tutkimusmenetelmät yhdessä kliinisten ja epidemiologisten tutkimusten kanssa lisäävät tietoa, jota tarvitaan autoimmuunisairauksien ennustamiseen, taudinkuvan lievittymiseen tai parhaimmillaan sairastumisen ehkäisemiseen. Sitä odotellessa on tarpeen seuloa autoimmuunisairauksia Diabeteksen Käypä hoito -suosituksen mukaisesti ja kliinisten oireiden perusteella.

Diabeteksen liitännäissairauksiksi voidaan lukea ne, joiden ilmaantuvuus on diabetesta sairastavien joukossa lisääntynyt muuhun väestöön verrattuna (1). Tyypin 1 diabeetikoilla on muita useammin autoimmuunisairauksia, jotka voivat hankaloittaa diabeteksen hoitoa. Kilpirauhasen vajaatoiminta ja keliakia lisäävät hypoglykemiariskiä sekä kilpirauhasen liikatoiminta hyperglykemi-

ariskiä. Addisonin tautiin voi liittyä toistuvia hypoglykemioita vähentyneen glukoneogeenin ja lisääntyneen insuliiniherkkyyden vuoksi. Liian tehokas glukokortikoidikorvaushoito lisää hyperglykemian, osteoporoosin sekä sydän- ja verisuonisairastuvuuden riskiä.

Ajoittain on hyvä tarkistaa, onko käytettävissä jo sellaista uutta tutkimustietoa, jonka perusteella rutiinimaisen elinikäisen seulonnan

TAULUKKO 1. Tyypin 1 diabetespotilaiden autoimmuunisairauksien kansalliset seulontasuositukset (2,4).

Seulontakoe	Ensimmäinen mittausajankohta	Seulontaväli
TSH-pitoisuus	3–6 kk diabetesdiagnoosista Mitataan akuutin vaiheen väistyttyä, koska mahdollinen asidoosi pienentää T ₄ v-pitoisuutta ja stressi suurentaa TSH-pitoisuutta.	3–5 vuoden välein Mitataan aina, jos ilmaantuu aiempaa enemmän hypoglykemioita. Poikkeavan tuloksen yhteydessä mittaus 1–3 kk:n kuluttua, ellei heti epäillä kilpirauhas sairautta.
IgA-luokan kudostransglutaminaasi-vasta-ainepitoisuus	Diabeteksen diagnosointivaiheessa	Viiden vuoden välein 20. ikävuoteen tai keski-ikään asti Iästä riippumatta aina, jos ilmaantuu keliakiaan sopivia oireita (ripuli, laihtuminen, anemia)
B ₁₂ -vitamiinipitoisuus	Pernisioosin anemian seulontaan potilailta, joilla on suurentunut MCV, neuropatia tai parietaali- eli katesoluvasta-aineita.	
Kortisolipitoisuus (ACTH, reniini)	Addisonin tautiin sopivien oireiden ilmaantuessa (hypoglykemia, pahoinvointi, hyperkalemia, hyponatremia, joka ei selity hyperglykemialla, laihtuminen, hyperpigmentaatio, ortostaattinen hypotensio ilman vaikeaa autonomista neuropatiaa, suolannälkä).	

ACTH = kortikotropiini, MCV = punasolujen keskimääräinen tilavuus, T₄v = vapaa tyroksiini, TSH = tyreotropiini

sijaan tyyppin 1 diabeetikoiden autoimmuunisairauksien haku voitaisiin kohdentaa erityisen alttiisiin potilaisiin tai tiettyyn ikäkauteen.

Käypä hoito -suositus ohjaa autoimmuunisairauksien seuloontaan

Suosituksen mukaan 16-vuotiailta ja sitä vanhemmilta tyyppin 1 diabetesta sairastavilta tulisi tarkistaa säännöllisesti tiettyjen autoimmuunisairauksien ilmaantuminen (**TAULUKKO 1**) (2). Kilpirauhasperoksidaasi (TPO) -vasta-aineiden rutiiniseulontaa ei suositella, sillä niitä esiintyy neljäsosalla tyyppin 1 diabeetikoista ja silti vain noin puolelle heistä kehittyy kliininen tauti, yleensä kilpirauhasen vajaatoiminta (3). Tyyppin 1 diabetesta sairastavien ensimmäisen asteen sukulaisilla todetaan TPO-vasta-aineita kaksi kertaa muita useammin.

Kilpirauhasen liikatoimintaan (Basedowin tauti) liittyvien tyreotropiini (TSH) -reseptorin vasta-aineidenkaan rutiinimainen seuranta ei ole tarpeen. Niiden ilmaantuminen oireettomille diabeetikoille ja heidän lähisukulaisilleen on yhtä harvinaista kuin taustaväestössä. Keliakian seulonnassa suuri (yli kymmenen kertaa viitealueen yläraja) IgA-luokan kudostransglutaminaasivasta-ainepitoisuus on hyvin vahva merkki keliakiasta. Jos myös endomysiumvasta-ainemääritys on positiivinen, keliakiadiagnoosi voidaan tehdä ilman kudosaiketta ohutsuolen limakalvosta (4). Parietaali- eli katesoluvasta-aineita esiintyy jo vuosia ennen kliinisesti merkittävän sairauden ilmenemistä ja usein muidenkin tilojen kuin atrofisen gastriitin yhteydessä, joten niidenkään rutiinimaisesta mitauksesta ei ole hyötyä.

Vaikka Addisonin tautiin liittyvät lisämunuais- ja 21-hydroksyylasivasta-aineet voivat joillakin potilailla olla mitattavissa pari vuotta ennen kliinisen taudin ilmenemistä, taudin harvinaisuuden vuoksi niiden rutiiniseulontaa ei suositella (5). Addisonin tauti on tyyppin 1 diabetesta sairastavalle vaarallisin autoimmuunisairaus, joten siihen sopivien akuuttien oireiden ilmaantuessa tarvittavat tutkimukset tehdään päivystyksellisesti (**TAULUKKO 1**). Hoito voidaan aloittaa pelkän epäilyksen perusteella.

Diabeteksen Käypä Hoito -suositusten

noudattamisessa on todennäköisesti hajontaa sen mukaan, miten noin 50 000 suomalaisen tyyppin 1 diabetesta sairastavan säännöllinen seuranta on alueellisesti järjestetty tai miten se toteutuu yksilötasolla (6). Säännöllisten tutkimusten järjestäminen kaikille lisää terveydenhuollon kuormitusta ja kustannuksia, eikä sen kustannus-hyötysuhteesta ole varmuutta (3).

Potilaiden, joilla on jo todettu useampi autoimmuunisairaus, lisäsairauksia voidaan seuloa yksilöllisesti suosituksia aktiivisemmin. Yhteinäistä kansainvälistä seulontasuositusta ei ole kyetty luomaan, koska tyyppin 1 diabeteksen ilmaantuvuuden vaihtelu eri väestöjen välillä on yli 350-kertainen, eikä kattavia autoimmuunisairauksien kansallisia sairastuvuuslukuja ole (7).

Yleisimmät tyyppin 1 diabetekseen liittyvät autoimmuunisairaudet

Yhdysvaltalais tutkimuksessa selvitettiin noin 1 500 potilaan aineistosta, mitkä autoimmuunisairaudet esiintyvät yleisimmin tyyppin 1 diabeteksen yhteydessä (**TAULUKKO 2**) (8). Tavallimmat autoimmuunisairaudet ovat yleisimpiä myös diabeetikoilla. Toisaalta taas tyyppin 1 diabetekseen sairastuu tavanomaista useammin potilas, jolla on jokin harvinainen autoimmuunisairaus.

Esimerkiksi harvinaista (1/1 000 000) jäykkyysoireyhtymää sairastavista 35–50 %:lle kehittyy joidenkin vuosien kuluttua tyyppin 1 diabetes. Jäykkyysoireyhtymässä inhibitoristen hermopäätteiden GABA-synteesi vähentyy, mikä johtuu samoista glutamaattidekarboksylaasi (GAD) -vasta-aineista, jotka liittyvät vahvasti tyyppin 1 diabetekseen (9).

Autoimmuunisairauksien esiintymistä samalla potilaalla kutsutaan autoimmuunipolyendokrinopatia 2:ksi (autoimmune polyendocrinopathy syndrome 2, APS2), Schmidtin oireyhtymäksi (Addisonin tauti ja tyyppin 1 diabetes tai kilpirauhas sairaus) tai APS3:ksi (tyyppin 1 diabetes ja kilpirauhas sairaus). Koska termeillä tarkoitetaan vaihtelevasti eri sairauksien yhteistä ilmentymistä, on suositeltavaa välttää niitä diagnooseina ja luetella mieluummin erikseen kaikki potilaan sairaudet. Poikkeuksena on kuitenkin harvinainen APS1 eli APECED-

tauti, johon liittyvät yleisimmin hypoparathyreoosi, Addisonin tauti, krooninen kandidiaasi ja ektodermaalinen dystrofia (muun muassa hampaiden ja kynsien muutokset) sekä iän myötä kehittyvät autoimmuunisairaudet, myös tyypin 1 diabetes (2).

Suomessa ei ole aikaisemmin tutkittu systemaattisesti autoimmuunisairauksien sairastuvuuslukuja aikuisten tyypin 1 diabetespotilaiden osalta. Siksi selvitimme kansallisesta Finn-Diane-tutkimusaineistosta yleisimpien autoimmuunisairauksien esiintymistä 4758 tyypin 1 diabeetikolla sekä iän, sukupuolen ja asuinpaikan mukaan kaltaistetussa vertailuväestössä (n = 12710) (10). Potilaiden mediaani-ikä oli 51 vuotta, ja diabetekseen sairastumisiän mediaani oli 14 vuotta.

Joka viidennellä potilaalla (23 %) oli diabeteksen lisäksi ainakin toinen autoimmuunisairaus ja yli 3 %:lla kaksi muuta autoimmuunisairautta. Yleisimmät lisäsairaudet olivat hypothyreoosi (18 %), keliakia (4,4 %) ja hypertyreoosi (2,4 %). Atrofinen gastriitti (1 %) ja Addisonin tauti (0,4 %) olivat harvinaisimpia.

Hypothyreoosin esiintyvyys osoittautui Suomessa noin kaksinkertaiseksi kansainvälisiin lukuihin verrattuna niin tyypin 1 diabeetikoiden (18 %) kuin vertailuväestönkin (6 %) osalta. Aineistomme perusteella tyypin 1 diabeetikoiden riski sairastua hypothyreoosiin oli vertailuväestöön verrattuna 3,4-kertainen, keliakiariski 4,6-kertainen, hypertyreoosiriski 2,9-kertainen ja Addisonin taudin riski 24-kertainen. Atrofinen gastriitti on Suomessa kansainvälisiin ilmaantuvuuslukuihin verrattuna todennäköisesti alidiagnosoitu, mutta senkin riski oli tyypin 1 diabeetikoilla 5,1-kertainen taustaväestöön verrattuna.

Miksi autoimmuunisairaudet kertyvät samoille potilaille?

Autoimmuunisairauksien kertymistä samoille potilaille on selitetty perimällä, immunologisilla tekijöillä ja ympäristön vaikutuksella. Geneettinen alttius on todennäköisesti tärkein muille autoimmuunisairauksille altistava tekijä tyypin 1 diabetesta sairastavien osalta.

Riskiä sairastua tyypin 1 diabetekseen voi-

TAULUKKO 2. Tyypin 1 diabetekseen liittyviä autoimmuunisairauksia (7).

Autoimmuunisairaudet	Yleisyys (%)
Kilpirauhassairaudet	26,6
Hypothyreoosi	22,0
Hypertyreoosi	5,0
Kollageenitaudit ja vaskuliitit	6,5
Nivelreuma	2,8
Psoriaasi	2,1
Sekamuotoinen sidekudostauti	0,3
Lastenreuma	0,3
Systeeminen lupus erythematosus (SLE, punahukka)	1,0
Sjögrenin oireyhtymä	0,6
Granulomatoottinen polyangiitti (Wegenerin granulomatoosi)	0,2
Skleroderma	0,1
Ihon ja hiusten sairaudet	4,5
Valkopälvä (vitiligo)	3,1
Pälvikaljuus	1,5
Atrofinen gastriitti, pernisoosi anemia	4,5
Suolistosairaudet	3,7
Keliakia	2,6
Haavainen paksusuolitulehdus	1,0
Crohnin tauti	0,5
Immuunipuutossairaudet	1,8
IgA-puutos	1,0
Yleinen vaihteleva immuunipuutos (CVI)	0,9
Neurologiset sairaudet	1,5
Multippeliskleroosi (MS-tauti)	0,3
Myasthenia gravis	0,2
Krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyradikuloneuropatia	0,2
Jäykkyysoireyhtymä	0,2
Uveiitti	0,4
Maksasairaudet	0,6
Primaarinen biliaarinen kolangiitti	0,2
Primaarinen sklerosoiva kolangiitti	0,2
Autoimmuunihepatiitti	0,2
Ennenaikainen munasarjojen toiminnan hiipuminen	0,7
Addisonin tauti	0,6

daan arvioida kromosomissa 6 sijaitsevien kudostyyppiantigeeneja koodaavien HLA-geenien ja haiman autovasta-ainemääritysten avulla. Noin 20 % suomalaisesta väestöstä kantaa HLA-geenien välittämää perinnöllistä diabe-

tesalltiuttu, ja kuitenkin enintään 1–2 % (noin 2 000 uutta tapausta vuodessa) väestöstä sairastuu tyypin 1 diabetekseen (11). Valtaosalla diabeetikoista on HLA-DR4-DQ8-haplotyyppi, DR3-DQ2-haplotyyppi tai molemmat. Tunnetaan myös HLA-rakenteita, jotka voivat suojata autoimmuunisairauksilta tai jotka ovat yhteisiä useammalle sairaudelle (12).

Autoimmunitetissa tietty HLA-rakenne altistaa ihmisen jollekin, joskus samanaikaisesti useammallekin, autoimmuunisairaudelle esittelemällä omasta kehosta peräisin olevia peptidejä immuunijärjestelmää aktivoiville T-lymfosyyteille (12). Kehittyvä paikallinen tulehdusvaste on osoitus sairauden immuunivälitteisyydestä (13). Autovasta-aineet ilmaantuvat merkinä käynnistyneestä tautiprosessista, eikä niillä ajatella olevan aktiivista osuutta solujen vaurioitumiseen. Noin 10 %:lla tyypin 1 diabetekseen sairastuneista ei ole tunnetuimpia vasta-aineita lainkaan, ja muillakin vasta-aineet voivat hävitä joidenkin vuosien kuluessa diagnosoista.

Viimeaikaiset tutkimukset viittaavat siihen, että tyypin 1 diabetes on heterogeeninen sairaus, jossa tietyt veressä kiertävät autovasta-aineet peilaavat taudin fenotyyppiä (14). Jos insuliinivasta-aineet ilmaantuvat ensimmäisinä, yleensä varhaislapsuudessa, diabetes liittyy selvästi HLA-DR4-DQ8-haplotyyppiin, jonka mahdollisena laukaisijana toimii esimerkiksi enterovirusinfektio. Jos taas GAD-vasta-aineet ilmestyvät ensimmäisinä, diabetes kytkeytyy usein HLA-DR3-DQ2-haplotyyppiin, ja diabetekseen sairastuminen tapahtuu yleensä myöhemmin. Nimenomaan tämän tautimuodon yhteydessä todetaan useammin myös muita autoimmuunisairauksia (15).

Uusi havainto on vain tyypin 1 diabetesta sairastavilla esiintyvä aiemmin tuntematon lymfosyyttimuoto, joka ilmentää samanaikaisesti sekä T- että B-solujen antigeenintunnistukselle tyypillisiä reseptoreita ja CD-pinta-proteiineja. Tämä kaksijakoinen lymfosyytti koodaa peptidiä, joka sitoutuu voimakkaasti HLA-DQ8-molekyylisiin antigeeneja esittelevissä soluissa ja aktivoi tehokkaasti insuliinispesifisiä T-soluja (16).

Keliakian ja tyypin 1 diabeteksen yhteises-

tä geneettisestä alttiudesta on vahvaa näyttöä. Varhaislapsuudessa näihin molempiin sairastuneiden lähisuvussa on usein diabetesta, ja heille ilmaantuu yleensä ensin haiman vasta-aineita ja myöhemmin transglutaminaasivasta-aineita (17). On myös havaittu, että tyypin 1 diabetespotilaiden, joilla on vasta-aineita haiman saarekesolujen sinkinkuljettajaproteiini 8:lle (ZnT8), riski sairastua Addisonin tautiin on suurentunut (18). Omassa tyypin 1 diabetesaineistossamme Addisonin tauti diagnosoitiin 18 potilaalla, joista yhtä lukuun ottamatta kaikilla oli kolmaskin autoimmuunisairaus, yleensä kilpirauhasen vajaatoiminta (10).

Sairastumisajankohdalla on merkitystä

Tyypin 1 diabetekseen sairastumisiällä voi olla ennusteellista merkitystä muiden autoimmuunisairauksien ilmenemiseen. Vahvin yhteys on todettu kilpirauhas-sairauksissa. Lapsena tyypin 1 diabetekseen sairastuneiden kilpirauhas-sairaudet voivat ilmetä joko samanaikaisesti diabeteksen kanssa tai vasta vuosikymmenien jälkeen (19). Suomalaisessa aineistossamme kilpirauhasen vajaatoiminta oli yleisintä niillä, jotka olivat sairastuneet tyypin 1 diabetekseen myöhemmällä iällä tai jotka olivat sairastaneet diabetesta kauan (10). Hypotyreoosiriski lisääntyi 1,3 % diabetekseen sairastumisesta kuluutta ikävuotta kohden, ja ilmaantuvuus oli suurin (12/1 000) yli 40-vuotiaiden joukossa.

Keliakiariski sen sijaan lisääntyi 1,5 % jokais-ta vähenevää diagnoosi-ikävuotta kohden kymmenen vuoden iästä alkaen (10). Eli kymmen-vuotiaana tai sitä nuorempana tyypin 1 diabetekseen sairastuneilla on merkitsevästi useammin keliakia kuin myöhemmin sairastuneilla. Keliakian ilmaantumisen lapsuusiässä ja pian tyypin 1 diabetekseen sairastumisen jälkeen on ajateltu johtuvan siitä, että insuliitti lisää haimasaarekkeissa olevan transglutaminaasin ilmentymistä (17). Haimalla ja ohutsuoella on yhteinen imusuonisto, joten transglutaminaasivasta-ainemuodostus käynnistyy erityisen herkästi, kun lapsen immunitetti on kypsymätön ja hänellä on suomalaisväestössä yleinen keliakialle altistava HLA-tyyppi.

Muilla autoimmuunisairauksilla ei ole todettu yhtä vahvoja ajallisia yhteyksiä diabetekseen sairastumisiän tai keston osalta (10). Lastenreuma, skleroderma ja autoimmuunihepatiitti ilmenevät usein ennen tyypin 1 diabetekseen sairastumista, muut autoimmuunisairaudet sen jälkeen (8).

Ruotsalaisessa väestötutkimuksessa havaittiin tyypin 1 diabeetikoiden Addisonin taudin riskin olevan yli kymmenkertainen ja ilmaantuvan useita vuosia varhaisemmin kuin taustaväestössä (20). Addisonin tauti diagnosoitiin useimmiten helmi-maaliskuussa tai syys-lokuussa. Samankaltaista vuodenaikavaihtelua on havaittu myös tyypin 1 diabeteksen puhkeamisessa, erityisesti lapsuusiän ohittaneilla ja miespuolisilla (21). Tämän ilmiön taustalla voi olla useita tekijöitä, kuten vuodenaikoihin liittyvät ja immunitettiin vaikuttavat virusepidemiat.

Autoimmuunisairauksien sukupuolijakaumat vaihtelevat

Autoimmuunisairaudet ovat tavallisesti yleisempiä naisilla kuin miehillä, minkä arvellaan johtuvan useista samaan suuntaan vaikuttavista tekijöistä: sukupuolten välisistä eroista immuunivasteessa, kudosherkkyyksissä, sukuhormoneista, parentaalisesta perimästä ja epigenetiikasta (22). Suomalaisten naisten riski saada autoimmuunisairaus on 5–6 kertaa suurempi kuin miesten, ja hypotyreoosin osalta ero on suurin (10).

Tyypin 1 diabetes poikkeaa sukupuolijakaumaltaan muista autoimmuunisairauksista. Suomessa lapsena tyypin 1 diabetekseen sairastuneista 56 % ja murrosiän jälkeen sairastuneista kaksi kolmasosaa on miespuolisia (23,24). Syytä tähän ei tunneta, mutta se voi liittyä haimavasta-ainemuodostukseen. Pojilla on todettu useammin haiman insuliiniautovasta-aineita (IA) sekä saarekesolun 2A- (IA-2A) ja ZnT8-vasta-aineita, kun taas tytöillä on useammin GAD-vasta-aineita (23).

Mielenkiintoinen uusi havainto on, että tyypin 1 diabetesta sairastavilla sukupuolten välinen ero on tasoittunut vertailuväestöön nähden ja naisten riski sairastua toiseen autoimmuunisairauteen on vain 2–3-kertainen miehiin ver-

Ydinasiat

- ▶ Autoimmuunisairauksien ilmaantuvuus on lisääntynyt, ja niihin sairastutaan aiempaa nuorempana.
- ▶ Autoimmuunisairaudet kertyvät samoille potilaille: tyypin 1 diabetesta sairastavista joka viidennellä on vähintään toinen muu autoimmuunisairaus.
- ▶ Tyypin 1 diabetekseen sairastumisiällä voi olla ennusteellista merkitystä muiden autoimmuunisairauksien ilmenemiseen.
- ▶ Naisten riski sairastua autoimmuunisairauteen on 5–6 kertaa suurempi kuin miesten, mutta tyypin 1 diabetesta sairastavien osalta sukupuolten välinen ero on tasoittunut.
- ▶ Tyypin 1 diabetesta sairastavilta kannattaa seuloa autoimmuunisairauksia Diabeteksen Käypä hoito -suosituksen mukaisesti.

rattuna (10). Ilmiön syytä ei tiedetä, mutta todennäköisesti haiman vasta-aineet ja HLA-alleelit lisäävät tyypin 1 diabetesta sairastavien riskiä sairastua muihin autoimmuunisairauksiin niin paljon, että sukupuoleen liittyvä suojaava tai altistava vaikutus immunitettiin jää siihen nähden vaatimattomaksi.

Autoimmuunisairauksien ilmaantuvuus lisääntyy

Autoimmuunisairauksien ilmaantuvuus on lisääntynyt kaikissa väestöissä (25). Siksi myös tyypin 1 diabetesta sairastavilla todetaan yhä useampi autoimmuunisairaus ja aiempaa nuoremmalla iällä. Kolmeenkymmeneen ikävuoteen mennessä joka viidennellä on diabeteksen lisäksi ainakin toinen autoimmuunisairaus ja jopa 13 %:lla kolme sairautta (10,26).

Immunitetin kypsyys ja sietokyvyn puute tai häviäminen altistavat autoimmuunisairauksille. Ympäristön merkitystä autoimmuunisairastuvuuteen tukee havainto, että Suomessa on maailmanlaajuisesti suurin lasten ja nuor-

ten tyyppin 1 diabeteksen (64/100 000 vuonna 2011) ja keliakian (29/100 000 vuonna 2014) ilmaantuvuus, ja niissä on ilmennyt samanlaisia muutoksia viime vuosina (27–29).

Suomalaisten ympäristötekijöiden yhteydestä tyyppin 1 diabetekseen ja autoimmunitettiin on äskettäin julkaistu kattavaa tietoa (30). Ulkoiset tekijät, kuten infektiot, mikrobit ja ympäristömyrkyt voivat laukaista perinnöllisesti alttiin yksilön autoimmuunisairauden. Ravin- toperäisiksi autoimmunitietin riskitekijöiksi on esitetty ravinnon nitriittejä ja suojaaviksi D-vitamiinia, omega-3-rasvahappoja ja probiootteja. Pitkäkestoisen stressin haitalliset vaikutukset immuunipuolustukseen ja kortisolipitoisuuksiin voivat kiihdyttää tulehduksellisia prosesseja ja siten altistaa autoimmuunisairauksille. Suolistomikrobien muutoksesta aiheutuvaa immunitietin heikkenemistäkin tutkitaan vilkkaasti (31).

Lopuksi

Tyyppin 1 diabetesta sairastavien riski sairastua muihin autoimmuunisairauksiin on moninkertainen taustaväestöön verrattuna. Joka viidennellä suomalaisella tyyppin 1 diabeetikolla, erityisesti naisilla, on vähintään toinen autoimmuunisairaus. Tutkimuksemme mukaan lapsuusiän jälkeen diabetekseen sairastuneilla ja ikääntyvillä on suurin kilpirauhasen vajaa-

toiminnan riski, kun taas keliakia puhkeaa useammin alle kymmenvuotiaana diabetekseen sairastuneille.

Autoimmuunisairauksien rutiinimainen seurantaa Diabeteksen Käypä hoito -suositukseen mukaan on toistaiseksi perusteltua, kun lisäksi otetaan huomioon diabeteksen sairastumisiin, sairauden keston, potilaan sukupuolen ja sukuanamneesi ennusteelliset vaikutukset. Koska autoimmuunihäiriöiden syyt ovat moninaisia, on toistaiseksi vaikeaa puhua niiden parantamisesta, hillitsemisestä tai ehkäisystä immunitettiin tai tulehdusprosessiin vaikuttavilla hoidoilla. Autoimmuunisairastuvuuden lisääntyessä on hyvä muistaa, että tyyppin 1 diabetesta sairastavan uudet oireet voivat johtua toisista autoimmuunisairauksista, jotka usein vaikeuttavat hyvän diabeteksen hoitotasapainon saavuttamista. ■

SARI MÄKIMATTILA, dosentti, endokrinologian erikoislääkäri, diabeteksen hoidon erityispätevyys, osastonlääkäri

HUS, Vatsakeskus, endokrinologia

VALMA HARJUTSALO, FT, dosentti

Folkhälsanin tutkimuskeskus, epidemiologia

SIDONNAISUUDET

Sari Mäkimattila: Luottamustoimet (Kelan ja Valviran asiantuntija)

Valma Harjutsalo: Ei sidonnaisuuksia

VASTUUTOIMITTAJA

Niina Matikainen

KIRJALLISUUTTA

- Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ, ym. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia* 2019;62:3–16.
- Insuliinipuutosdiabetes. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Sisätautiliääkärin yhdistyksen ja Diabetesliiton Lääkärineuvoston asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2020 [päivitetty 18.5.2020]. www.kaypahoito.fi.
- Kahaly GJ, Hansen MP. Type 1 diabetes associated autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2016;15:644–8.
- Keliakia. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Gastroenterologiyhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2018 [päivitetty 18.12.2018]. www.kaypahoito.fi.
- Baker PR, Nanduri P, Gottlieb PA, ym. Predicting the onset of Addison's disease: ACTH, renin, cortisol and 21-hydroxylase autoantibodies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;76:617–24.
- Arffman M, Ilanne-Parikka P, Keskimäki I, ym. Tyypin 1 ja 2 diabeteksen ja niiden lisäsaikautusten ilmaantuvuus ja esiintyvyys Suomessa vuosina 2000–2017. Tutkimuksesta tiiviisti 8/2020. Helsinki: Terveystiedon ja hyvinvoinnin laitos 2020.
- Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, ym. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. *Diabetes Care* 2000;23:1516–26.
- Hughes JW, Bao YK, Salam M, ym. Late onset T1DM and older age predict risk of additional autoimmune disease. *Diabetes Care* 2019;42:32–8.
- Solimena M, Folli F, Aparisi R, ym. Autoantibodies to GABA-ergic neurons and pancreatic beta cells in stiff-man syndrome. *N Engl J Med* 1990;322:1555–60.
- Mäkimattila S, Harjutsalo V, Forsblom C, ym. Every fifth individual with type 1 diabetes suffers from an additional autoimmune disease: a Finnish nationwide study. *Diabetes Care* 2020;43:1041–7.
- Knip M. Environmental triggers and determinants of beta-cell autoimmunity in type 1 diabetes. *Rev Endocr Metab Disord* 2003;4:213–23.
- Roizen JD, Bradfield JP, Hakonarson H. Progress in understanding type 1 diabetes through its genetic overlap with other autoimmune diseases. *Curr Diab Rep* 2015;15:102.
- Klein J, Sato A. The HLA system. First of two parts. *N Engl J Med* 2000;343:702–9.
- Battaglia M, Ahmed S, Anderson MS, ym. Introducing the endotype concept to address the challenge of disease heterogeneity in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2020;43:5–12.
- Ilonen J, Hämäläis A, Laine AP, ym. Patterns of autoantibody appearance and genetic associations reveal heterogeneous pathways of β -cell destruction. *Diabetes* 2013;62:3636–40.
- Ahmed R, Omidian Z, Giwa A, ym. A public BCR present in a unique dual-receptor-expressing lymphocyte from type 1 diabetes patients encodes a potent T cell autoantigen. *Cell* 2019;177:1583–99.
- Hagopian W, Lee HS, Liu E, ym. TEDDY Study Group. Co-occurrence of type 1 diabetes and celiac disease autoimmunity. *Pediatrics* 2017;140:e20171305.
- Fichna M, Rogowicz-Fontczak A, Zurawek M, ym. Positive autoantibodies to ZnT8 indicate elevated risk for additional autoimmune conditions in patients with Addison's disease. *Endocrine* 2016;53:249–57.
- Kordonouri O, Hartmann R, Deiss D, ym. Natural course of autoimmune thyroiditis in type 1 diabetes: association with gender, age, diabetes duration, and puberty. *Arch Dis Child* 2005;90:411–4.
- Chantzichristos D, Persson A, Eliasson B, ym. Incidence, prevalence and seasonal onset variation of Addison's disease among persons with type 1 diabetes mellitus: nationwide, matched cohort studies. *Eur J Endocrinol* 2018;178:113–20.
- Moltchanova EV, Schreier N, Lammi, ym. Seasonal variation of diagnosis of type 1 diabetes mellitus in children worldwide. *Diabet Med* 2009;26:673–8.
- Ngo ST, Steyn FJ, McCombe PA. Gender differences in autoimmune disease. *Front Neuroendocrinol* 2014;35:347–69.
- Turtinen M, Härkönen T, Parkkola A, ym. Sex as a determinant of type 1 diabetes at diagnosis. *Pediatr Diabetes* 2018;19:1221–8.
- Gale EA, Gillespie KM. Diabetes and gender. *Diabetologia* 2001;44:3–15.
- Lerner A, Jeremias P, Matthias T. The world incidence and prevalence of autoimmune diseases is increasing. *Int J Celiac Dis* 2015;3:151–5.
- Bellastella G, Maiorino MI, Esposito K. Comment on Mäkimattila et al. Every fifth individual with type 1 diabetes suffers from an additional autoimmune disease: a Finnish nationwide study. *Diabetes Care* 2020;43:e105.
- Harjutsalo V, Sund R, Knip M, ym. Incidence of type 1 diabetes in Finland. *JAMA* 2013;310:427–8.
- Virta LJ, Saarinen MM, Kolho KL. Declining trend in the incidence of biopsy-verified coeliac disease in the adult population of Finland, 2005–2014. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46:1085–93.
- Parviainen A, But A, Siljander H, ym. Decreased incidence of type 1 diabetes in young Finnish children. *Diabetes Care* 2020;43:2953–8.
- Hänninen A, Lahesmaa R, Knip M. Tyypin 1 diabetes ja autoimmuuteetin yhteys ympäristöömme. *Duodecim* 2017;133:1728–34.
- De Luca F, Shoenfeld Y. The microbiome in autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol* 2019;195:74–85.