



# Type 2 diabetes in midlife and risk of cerebrovascular disease in late life: a prospective nested case–control study in a nationwide Swedish twin cohort

Rongrong Yang<sup>1</sup> · Nancy L. Pedersen<sup>2,3</sup> · Cuiping Bao<sup>4</sup> · Weige Xu<sup>5</sup> · Hui Xu<sup>1</sup> · Ruixue Song<sup>1</sup> · Xiuying Qi<sup>1</sup> · Weili Xu<sup>1,6</sup>

Received: 13 December 2018 / Accepted: 10 April 2019  
© The Author(s) 2019

## Abstract

**Aims/hypothesis** The aim of this study was to investigate the association between type 2 diabetes in midlife and the risk of cerebrovascular disease in late life in a nationwide Swedish twin cohort.

**Methods** A nationwide Swedish twin cohort was used. The study included 10,000 twins who were free of type 2 diabetes and cerebrovascular disease at baseline. The incidence of type 2 diabetes was determined by medical records. The incidence of cerebrovascular disease was determined by the Swedish Hospital Discharge Register. The association between type 2 diabetes in midlife and the risk of cerebrovascular disease in late life was estimated using conditional logistic regression.

**Results** The incidence of type 2 diabetes was 10.0% and the incidence of cerebrovascular disease was 10.0%. The risk of cerebrovascular disease in late life was significantly higher in twins with type 2 diabetes in midlife compared with twins without type 2 diabetes in midlife (OR 1.5, 95% CI 1.2–1.8).

**Conclusions/interpretation** Type 2 diabetes in midlife is associated with an increased risk of cerebrovascular disease in late life in a nationwide Swedish twin cohort.

**Keywords** Type 2 diabetes, Cerebrovascular disease, Twin cohort, Midlife, Late life

**Electronic supplementary material** The online version of this article (https://doi.org/10.1007/s00125-019-4892-3) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Weili Xu [wexu@ki.se](mailto:wexu@ki.se)  
✉ Xiuying Qi [xiuying.qi@ki.se](mailto:xiuying.qi@ki.se)

Diabetologia (2019) 62:1–10  
https://doi.org/10.1007/s00125-019-4892-3

## Research in context

### What is already known about this subject?

- Accumulating evidence indicates that type 2 diabetes mellitus is independently associated with the risk of cerebrovascular disease (CBD), especially ischaemic CBD

### What is the key question?

- Is midlife type 2 diabetes associated with the risk of CBD in late life and, if so, might genetic and early-life familial environmental factors play a role in this association?

### What are the new findings?

- In this large-scale, nation-wide, population-based study of Swedish twins, midlife type 2 diabetes was significantly associated with increased risk of cerebral infarction and occlusion of cerebral arteries in late life, but not intracerebral haemorrhage or subarachnoid haemorrhage
- Genetic and early-life familial environmental factors appeared not to account for the association between midlife type 2 diabetes and late-life cerebral infarction

### How might this impact on clinical practice in the foreseeable future?

- Our study highlights the need to control type 2 diabetes in midlife for the prevention of CBD in late life

## Abbreviations

ee c ee e e e ee e e c e ee c  
 ee ee e e e c ( c e e e e c  
 e e e e c ec c e e ee e  
 c ee c e e e e ee e c  
 e e e e ee e ee e e c e ee  
 e ee e c e c ec  
 e c c e ee e e e c e  
 e e e e e e e e e e e e e  
 e e c e e e e c c ce ce e ee e ee e e e  
 ec e e e ee ee e ee c c e e c  
 c c ee e c c e ce e e ce e e e e  
 e c e c cc e ee e e e c  
 e e ee ee e e c e  
 e e ec c e c - c -c e c e e e e e c e  
 e e ec e c -c e  
 c e c e e e ( ec e e e e c  
 e ee e e ee ( e e ee  
 e ee e ee c e e ce c e ee  
 c e e ce e e e c e c e  
 e e e ee e e c e ee e c c e e e c  
 e e e e e c e ee e c c e e e e e e e  
 e ee e c e ec e  
 e ee e e e e ee e e  
 e ce e e c e e e e e  
 e e e e e e e  
 e c e e c e ee e e  
 ee e e e e e

## Introduction

e ce e c e e ( e e e e e  
 e e ec e e e e e e c e  
 e c e e e e e e e e e e  
 e e c e e e e c c ce ce e ee e ee e e e  
 ec e e e ee ee e ee c c e e c  
 c c ee e c c e ce e e ce e e e e  
 e c e c cc e ee e e e c  
 e e ee ee e e e c e  
 e e ec c e c - c -c e c e e e e e c e  
 e e ec e c -c e  
 c e c e e e ( ec e e e e c  
 e ee e e ee ( e e ee  
 e ee e ee c e e ce c e ee  
 c e e ce e e e c e c e  
 e e e ee e e c e ee e c c e e e c  
 e e e e e e c e ee e c c e e e e e e  
 e ee e c e ec e  
 e ee e e e e ee e e  
 e ce e e c e e e e e  
 e e e e e e e  
 e c e e c e ee e e  
 ee e e e e e

## Methods

Study population ec e e e c e-c  
 c e e e e e e

( c e e -  
 > e e e e  
 e e ee e c e e c ee c  
 e e ( c e c ee  
 ee e e e e e c e  
 e ee e e e O  
 e e e e e e c e e e  
 ee e e e e e  
 ( e e e e e e e e  
 ee e e e e e e  
 e ee e c e c c c  
 e e e e e e e e  
 c e e (

— e e e ee e e e ec e e ee e e ( ee e  
 cc ee e ec e e e ee c c e e ee ce O e  
 e e e e e e ee e c c e e c e  
 e e e e ee e e e ec e e c e e  
 ee e e — e e e e e c e O  
 e ee c ece e e e e c ce e e e  
 e e e ( e c e e c e ee ce O c e e  
 e c c e ce e e e ee c e e e c  
 c e e e c e e e e e c e e e c  
 c e c e e e e e e e e c c c

Assessment of CBD

c e — c e — c e — c c (n n  
 c e — e e ec (n ee e e  
 e ee e e ec e e e c ee ce  
 c e ( ce e c ( cc e c e ee e e  
 ece e ce e e e ce e e ( e  
 c (e e cc ce e e e e c ( e  
 ( c e e ( ce e e e e  
 e ( ec e e e e e  
 e e cc ee e ec e e e

Statistical analyses

ec ce c e e e ee eec e  $\chi$   
 e c e c e e e ' t e —  
 c e U e c e  
 ee e e e ( e  
 ee e c e c e—c e c ee ee e  
 —c e c e e ee e  
 e e e c e e ee  
 e e c c  
 ee e e e ec  
 c e c e—c ee e c  
 c ee c ee c  
 c e ec c e e e ee c  
 ( c c e  
 c e e e c  
 e e e e e c e—c e  
 c e c ce ee c c  
 e e c c e e e  
 ec c e c e e ee  
 e e e c e e e  
 ee e e c c  
 e e e e e e  
 c e e e e ee ce O  
 e e e c c ee  
 e c c c O e  
 e e c e c e—c

Results

Characteristics of the study population

e c e ( % e  
 c ( % e e ee  
 ( % e e e  
 ee ee e e e c  
 e e e e e e e  
 ( e e e e  
 ee ee c ee ce ee e  
 e e ee e e ( e

Association between midlife type 2 diabetes and late-life CBD in unmatched case–control analysis

e e e ee c  
 e O ce e c O %  
 cc ce e ee O %  
 e e e ee ee c  
 e e O % ce e  
 e e O % ee  
 c ( e

Association between midlife type 2 diabetes and late-life cerebral infarction in co-twin matched case–control analysis

ec c e c e—c e c  
 e O e c e ee e e  
 ee ce e c e e ee ( %

Table 1  
 c e c e  
 e e e ( e e  
 - e n

	n	n	p
e ( e e (	(	(	
e e n %	(	(	
c n %	(	(	
≥ e	(	(	
≥ e	(	(	
%			
e c	(	(	
e	(	(	
n %			
c	(	(	
c	(	(	
ee e	(	(	
e (	(	(	
n %			
( e e	(	(	
- ( e	(	(	
- ( e e	(	(	
≥ ( ee	(	(	
n %			
ee e	(	(	
e e	(	(	
e e	(	(	
c c n %			
ee c e c	(	(	
c e c e c	(	(	
e e e n %	(	(	
ee n %	(	(	

( e ( % e ec e

Table 2  
 c e e c e e ee  
 e n

c e e	n	n	p
e e (	(	(	
e e n %	(	(	
e e e (	(	(	
e (Q	(	(	
e e n %			
e	(	(	
O c e e	(	(	
	(	(	
e	(	(	

( % c e e e e

Q e e e e ee e

e ee ce O e e e

c e c e-c c c e O %

p ec e ee e e

c e c c e c

ee c e e e e c ee e

e e ee ce e c e e

Supplementary analysis e e ee ce

ee e e e e

e e c e ee e e ee

e ee e ee ec c

ee e e e O %

ee ee e e ee

e ee e ee ee

e e e e e ee e

e e e c e ee e

Table 3 O %  
e e ce e c  
e e e e  
( ee e e e ce

	c e	O ( %	O ( %	O ( %	c
e		(	(	(	
ee c		(	(	(	
Occ ce e e e		(	(	(	
e c		(	(	(	
c e e		(	(	(	
ce e e e		(	(	(	
ec e		(	(	(	

e e e e c  
e e e e c c  
c e e e  
e ee e

c e e e ee c ee ( e ee c e e ce e  
e c e c e ec ce e c

**Discussion**

e c e e e ee  
e e e ee  
c c e ce e ce e c  
cc ce e e e ce e  
e e c e e e e e  
e e c e e e c e e  
cc e c e ee e e  
ee e e ce e c  
e ee e c c  
c c e e c c c  
c c e e c e e

e ee c e e ce e  
c e c e ee e e ce e  
e c e ee e e ee  
e e e e e ee ee  
c ee e e ce e c cc  
cee ee e e e c  
ee c e e e e c  
e ee c c e e e  
c e c e e e e  
e e e ee e ee e c  
e e e ee e ee e e  
ee e e e c e e  
e e e ee e e ee  
e e e e e e e  
e e e ee e e e  
e ee e e c e ee  
ce e c ce e e e e  
e e e e c ce e e e  
c e e e e ce e e e  
e e e e e c e ce  
e e e e e e e e  
e ee e ee e e c  
ec e e e ce e e e  
e e ce e e e ee  
e ce e c e e

Table 4 O %  
e e ce e c c c e ee e  
c c c c e ce e

ce e	c	ce e	c
		ee	

c e O ( %	(
e O ( %	(

e ce e c c ee e  
e ec e e ( ee e e  
(ce e c ee c ee e e e e  
e e e e c c c  
e e e c c  
e e e e e e

e e ce e e c ec cc  
c ce e e e c e e ee e  
- e e c e e c ce  
e e ee- c e  
ee e c c ee ce O e  
c c c e e e c  
e e e e c c e  
c c ec c e e  
cc e c e ee e ee ce e  
c ee ec e e e e ce e  
c c ec e e  
e e c e e  
ee- c ee e e  
ee e ee e e e e  
e e e e e c  
e e e e e e  
e e ec e e ee e e  
c e e e c e c e e c  
e e e c ec c e e  
e e ee e e e e  
e ce e e e e e  
c e ee e ee e  
e e e e e e e e  
c c e c e-c e  
e c e ee e ee ce e c  
c e c e-c e e c  
c e e ee ce c  
c c ee e e e e e e c  
e e e e c e e  
ee-ce e c c ec  
c e e e e e e  
e e e e e e ce e  
e ee e e e  
e e ee e ee c e e

ce e e ( -  
O  
e  
e e e e  
ec e e e c e e  
( - e e e e  
e e e e ( ec e  
e' e e ee e ( -  
c  
e e Ve e ( e e  
e e e ec e ee e c e c e e e  
e e e e c e e ( e  
- e c e e  
( ee e c ee  
( - e e e  
e c c e c e ee e e  
e ( -  
e e c e ( e  
ee e c ec ce e ( e  
c ee c e e ec e  
e ce ( -  
e e e e ee ( ee  
e ce c e c e ce e ( e  
- c e ( e ee  
c e ce c e e e  
e ( -  
ee e e e ( e  
ee c e ce c c e e c  
e e ce ee c ( -  
(  
e e e e ( ee e  
c ce c e e c c e  
e e ( -  
e ee e ( ee  
c e c e e e  
( - O  
O' e e e ( c c  
e c ce e e c e c e ( e  
- O c ec ce ( e  
e ( c c e e ce  
e e ee ce c e c e  
e ee ee e e  
( - O  
e ( c e ce  
c e ce e e  
e ( -  
e e e e ( e  
c e c e e ee e c



e e c e ee e ( -  
e c e  
e ec e e  
e ( e e e  
e ee e e ( -  
e ( ee e e c e  
c e c ee e e ec ee  
e ( - c  
ee e O ee  
( ec e ee e e e  
( e e  
V e e e ( c e e  
e c c e e e c  
e ce V c ( - e  
e V e e e ( e  
c ce e c cc e ee e

V e e e c e V e e  
e V ( e e ee  
c e e e e c  
e ( e ( e e  
e e e c e c e e e  
e e e e ec e c  
c ( -  
O e ce c ec c  
c c ce e e e e  
c c e ( -  
e e e e ( e e e  
e ce e e ee cc  
e e e ee e ( -  
c e  
Publisher's note e e e e c  
c e