

# Loppuraportti

Diabeteksen komplikaatiot – ilmaantuvuus, yhteisesiintyvyys ja riskiryhmien tunnistaminen

Tutkimuksen vastuullinen johtaja: Reijo Sund (8.8.2011 - 31.1.2014) ja Ilmo Keskimäki (31.1.2014 lähtien)

Tutkimuksen suorituspaikka: THL

## Tutkimusaineisto ja sen päivitys

Diabeteksen ehkäisyn ja hoidon kehittämissuunnitelmassa (DEHKO 2000–2010) asetettiin tavoitteeksi diabeetikkojen sydän- ja verisuonisairastavuuden vähentäminen vähintään kolmanneksella, alaraaja-amputaatioiden vähentäminen puoleen, silmän verkkokalvosairauden vähentäminen vähintään kolmanneksella ja munuaistaudin vähentäminen vähintään kolmanneksella vuodesta 2000 vuoteen 2010. Diabeteksen hyvällä hoidolla uskottiin saavutettavan nämä tavoitteet. DEHKOn myötä yhdeksi diabeteksen hoidon laadun jatkuvan seurannan mittariksi valikoitui lisäsairauksien ilmaantuminen. Lakisäätteisten rekistereiden tietoihin perustuvassa epidemiologisessa tutkimuksessa Diabetes Suomessa on selvitetty diabeteksen hoidon laatua tarkastelemalla diabeteksen lisätauti-ilmaantuvuutta ja niiden alueellisia eroja. Lisäksi on muodostettu (1990-2007) erillisaineisto, johon liitettiin Tilastokeskuksen sosioekonomisia muuttujia.

Vuoden 2012 aikana FinDM -aineisto päivitettiin kattamaan kaikki rekistereistä identifioitavissa olevat potentiaaliset diabeetikot vuosilta 1964-2010/2011 ja poimittiin näille myös seurantatiedot eri rekistereistä laajentaen tietosisältöä aikaisemmin puutteelliseksi havaituilta osin. Aineisto on muokattu tietokantamuotoon. Aineistoa täydennettiin 2014 päivittämällä seurantatiedot Tilastokeskuksen kuolemansyytietojen sekä Eläketurvakeskuksen ja Syöpärekisterin tietojen osalta vuoden 2012 loppuun saakka. Lisäksi työn alla on Munuaisrekisterin tietojen päivitys ja valmisteilla diabeteskohortin päivitys vuoden 2015 aikana. Aineiston päivitys ja tietokantamuoto parantavat aineiston käytettävyyttä jatkossa diabetesta ja sen seurauksia koskevaan rekisteritutkimukseen ja lisävalaistuksen saamiseen diabeteksen komplikaatioista, hoidoista ja sen vaikuttavuudesta.

## Tutkimuskysymys 1. Diabetesta sairastavien komplikaatioiden ilmaantuvuus ja yhteisesiintyvyys.

Hankeessa on tehty määritelmät kaikista tärkeimmistä diabeteksen komplikaatioista rekisteritutkimusta silmällä pitäen. Tutkimuksen tuloksena onkin saatu määriteltyä algoritmit, joilla näitä asioita kuvaavat muuttujat pystytään tuottamaan rekisteriaineistoista tarkoituksenmukaisella tavalla. Tämä tulee yhtenäistämään tutkimuksissa käytettäviä määritelmiä ja lisää eri tutkimusten tulosten vertailukelpoisuutta sekä parantamaan kansainvälistä vertailtavuutta. Määritelmiä on käytetty insuliinihoitoisten diabeetikoiden HTA-arvioinnissa yhteistyössä FIMEAn kanssa. Stateam –ryhmän (Turun yliopisto) kanssa yhteistyössä on tarkasteltu statiinihoitoisten diabeetikoiden profiileja ja selviytymistä sekä tutkittu vaikuttavuutta todellisessa potilasaineistossa verrattuna pelkkiin satunnaistettujen tutkimusten tiukat sisäänottokriteerit

täyttäviin potilaisiin. Komplikaatioiden ilmaantumista uusille diabeetikoille noin kymmenen vuoden seurannan kuluessa on vertailtu Suomen, Israelin ja Viron välillä EuroREACH-hankkeen puitteissa. Hankkeessa kehitettiin välineitä kansainvälisten vertailujen tekemiseksi yksittäisten sairauksien hoidon ja sen lopputulosten arvioimisessa. Hankkeessa on myös laadittu ja vertailtu alaraajojen verenkierron hoidon tason alue- ja ajallisten erojen arviointiin soveltuvia indikaattoreita, joihin kuuluvat ensimmäiset polven yläpuolelta tehdyt amputaatiot, minor-major – amputaatioiden suhde ja amputaatioiden vaikuttavuuden mittariksi soveltuva 2-vuoden eloonjäänti jalka tallella.

Verrattaessa kliinisten kokeiden potilaspopulaatioita samoilla kriteereillä valittuun todelliseen diabetespopulaatioon huomattiin, että vain puolet todellisesta diabetespopulaatiosta vastaa kliinisten kokeiden potilaspopulaatiota, mikä heikentää kliinisten kokeiden edustavuutta kliinisen käytännön ohjenuorana. Naiset ja metformiinin ja verenpainelääkkeiden käyttäjät olivat aliedustettuja tarkastelluissa kokeissa. Statiinilääkkeiden pienemmät annoskoot verrattuna kliinisiin kokeisiin ja heikompi hoitoon sitoutuminen voivat heikentää niiden käytön hyötyjä todellisissa potilaspopulaatioissa.

Osatyössä, jossa tutkittiin diabeetikoiden vakavien lisäsairauksien yhteisesiintyvyyttä, havaittiin, että niiden diabeetikoiden määrä, joilla oli diagnosoitu useampi vakava lisäsairaus, on moninkertaistunut vuodesta 1990 vuoteen 2011. Tämä tulee jatkossakin kuormittamaan enenevässä määrin terveydenhuoltoa sekä lisäämään huonosti voivien moniongelmaisten potilaiden määriä. Yhden vakavan lisäsairauden kokeneiden diabeetikoiden suhteellinen osuus väheni tarkastelujakson aikana, mutta useamman vakavan lisäsairauden kokeneiden osuus ei ollut vähentynyt. Tämä voi olla viitteenä siitä, että diabeetikoiden joukossa on edelleen potilasryhmiä, joilla diabeteksen hoitotasapainoa tulisi parantaa ja ongelmiin puuttua riittävän ajoissa, jotta välttyttäisiin vakavilta lisäsairauksilta.

Julkaisut:

Harjutsalo V, Sund R, Knip M, Groop P-H. Incidence of Type 1 Diabetes in Finland. JAMA 2013;310(4): 427-8.

Hofmarcher MM, Smith PC. (toim.) The Health Data Navigator. Your toolkit for comparative performance analysis. A EuroREACH product. Vienna: European Centre for Social Welfare Policy and Research 2013.

Kiivet R, Sund R, Linna M, Silverman B, Pisarev H, Friedman N. Methodological challenges in international performance measurement using patient-level administrative data. Health Policy. 2013 Sep;112(1-2):110-21. doi: 10.1016/j.healthpol.2013.05.011. Epub 2013 Jun 14. PubMed PMID: 23769506.

Ruokoniemi P, Sund R, Arffman M, Helin-Salmivaara A, Huupponen R, Keskimäki I, Vehko T, Harjutsalo V, Sund R, Knip M, Groop P-H. Are statin trials in diabetes representative of the real world: a population-based study on statin initiators in Finland. BMJ Open, 2014;4(6):e005402.

Winell K, Venermo M, Ikonen T, Sund R. Indicators for comparing the incidence of diabetic amputations: a nationwide population-based register study. Eur J Vasc Endovasc Surg 2013;46:569-574.

## Käsikirjoitukset:

Forssas E, Arffman M, Ruuth I, Keskimäki I, Manderbacka K, Sund R. Diabeetikoiden vakavien lisäsairauksien yhteisesiintyvyys.

Yksittäisten komplikaatioiden osalta on tutkittu loppuvaiheen munuaissairauksia tyyppin 1 diabeetikoilla, alaraaja-amputaatioita, glargin-insuliinin vaikutusta syövän ilmaantuvuuteen ja pioglitatsonin yhteyttä rakkosyövän ilmaantuvuuteen, depressiota diabeetikoilla sekä diabeetikoiden ylikuolleisuutta eri kuolemansyihin.

Diabeetikoilla todettiin suuri ylikuolleisuus muuhun väestöön verrattuna; erityisesti insuliinihoitoisilla diabeetikoilla kasvavaa ylikuolleisuutta todettiin joihinkin syöpätauteihin. Alaraaja-amputaatioiden yleisyys oli 420/100 000 henkilövuotta vuonna 1993 ja luku laski tasaisesti vuoteen 2007, jolloin luku oli 154/100 000. 2000-luvun lopulla luvut olivat koko väestössä melkein kolmanneksen näistä luvuista. Depression osalta diabeteksen toteaminen ja hoito näyttää vähentävän depressiolääkkeiden käyttöä ja sairaalahoitajaksoja verrattuna koko väestöön mikä viittaisi siihen että diabeteksella ja depressiolla voi olla yhteisiä riskitekijöitä. Sekä munuaiskomplikaatioita sairastavien että kaikkien diabeetikoiden sekundaaripreventioon tarkoitettu lääkehoito on tehostunut. Pioglitatsonin käytöllä ei laajassa useita kansallisia aineistoja yhdistävässä tutkimuksessa havaittu yhteyttä rakkosyövän ilmaantuvuuteen. Glargin – insuliininkaan osalta ei selkeää yhteyttä löytynyt.

## Julkaisut:

Forssas E, Sund R, Manderbacka K, Arffman M, Ilanne-Parikka P, Keskimäki I. Increased cancer mortality in diabetic people treated with insulin: a register-based follow-up study. *BMC Health Services Research* 2013;13:267.

Forssas E, Sund R, Manderbacka K, Arffman M, Ilanne-Parikka P, Keskimäki I. Insuliinihoitoisten diabeetikoiden syöpäkuolleisuus on lisääntynyt Suomessa. *BestPractice* 2013; 4:7-11.

Forssas E, Sund R, Manderbacka K, Vehko T, Arffman M, Ilanne-Parikka P, Keskimäki I. Sepelvaltimotaudin riskitekijöiden lääkehoito tehostunut diabetesta sairastavilla. *Suomen Lääkärilehti* 2011;47:3569-75a

Helve J, Sund R, Haapio M, Groop P-H, Grönhagen-Riska C, Finne P. Medication among patients with type 1 diabetes and predialytic renal disease. *Diabetes Res Clin Pract* 2014 Mar;103(3):510-5.

Levin D, Bell S, Sund R, Hartikainen SA, Tuomilehto J, Pukkala E, Keskimäki I, Badrick E, Renehan AG, Buchan IE, Bowker SL, Minhas-Sandhu JK, Zafari Z, Marra C, Johnson JA, Stricker BH, Uitterlinden AG, Hofman A, Ruiter R, de Keyser CE, MacDonald TM, Wild SH, McKeigue PM, Colhoun HM, on behalf of the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group and the Diabetes and Cancer Research Consortium. Pioglitazone and bladder cancer risk: a multipopulation pooled, cumulative exposure analysis. *Diabetologia* 2014 Dec 7. [Epub ahead of print]

Boyle P ym. Northern European Database Study of Insulin and Cancer Risk. Webcast at the 72nd Scientific Sessions of American Diabetes Association. June 8-12, 2012, Philadelphia, PA, USA.

Lisäksi tutkimusteemaa sivuten on ilmestynyt Tuulikki Vehkon väitöskirja diabeetikoiden sepelvaltimotauden hoidosta: Examining time trends in treatment practices using register-based

data – A study of changing coronary heart disease care among persons with diabetes. Research 131, THL, Helsinki 2014.

## **Tutkimuskysymys 2. Miten sosiodemografiset tekijät vaikuttavat komplikaatioiden ilmaantuvuuteen ja yhteisesiintyvyyteen?**

Tässä osatutkimuksessa on selvitetty diabeetikoiden kuolleisuuteen (eri kuolemansyihin ml. sepelvaltimotauti ja sydän- ja verisuonisairaudet) yhteydessä olleita sosioekonomisia tekijöitä, amputaatioiden sosioekonomisia eroja ja niiden kehitystä ajassa, diabeteksen ja depression yhteyttä sosioekonomisen aseman mukaan sekä sydänsairauden ja sosioekonomisen aseman suhdetta lipidilääkkeiden käyttöön ennen ja jälkeen diabetesdiagnoosin.

Sosioekonominen asema näyttää olevan yhteydessä komplikaatioiden ilmaantuvuuteen ja niiden hoidon vaikuttavuuteen, vaikka rinnakkaissairaudet otettaisiin huomioon ja myös komplikaatioiden sekundaaripreventioon. Diabeteksen toteamisen ja depression hoidon yhteys oli samanlainen eri tuloluokissa. Diabeteksen hoidossa erityistä huomiota olisi tarpeen kiinnittää pienituloisiin (ja muita syrjäytymisriskiä lisääviä tekijöitä, kuten työttömyyttä kokeneisiin) potilaisiin ja heidän hoitonsa jatkuvuuteen komplikaatioiden ennalta ehkäisemiseksi, kuten alaraajojen verenkierron seurantaan ja haavautumien estoon sekä sydänsairauksia (ja niiden pahenemista) ehkäisevän lääkehoidon toteutumiseen.

Julkaisut:

Forssas E, Manderbacka K, Arffman M, Reunanen A, Koskinen S, Keskimäki I. Socioeconomic predictors of mortality among diabetic people. *European Journal of Public Health* 2012 22(3):305-10. doi:10.1093/eurpub/ckr044.

Manderbacka K, Jokela M, Sund R, Elovainio M: Treatment of depression in diagnosed diabetes: Common cause or detection bias? *Psychological Medicine*, 2013, 21:1-8 [Epub ahead of print]

Vehko T, Sund R, Arffman M, Manderbacka K, Ilanne-Parikka P, Keskimäki I Monitoring the use of lipid-lowering medication among persons with newly diagnosed diabetes: a nationwide register-based study. *BMJ Open* 2013:e003414 doi:10.1136/bmjopen-2013-003414.

Venermo M, Manderbacka K, Ikonen T, Keskimäki I, Winell K, Sund R: Amputations and socioeconomic position among persons with diabetes mellitus. *BMJ Open*, 2013, 3(4):e002395. doi:10.1136/bmjopen-2012-002395.

## **Tutkimuskysymys 3. Miten sairaushistoria vaikuttaa komplikaatioiden ilmaantuvuuteen ja yhteisesiintyvyyteen?**

Tähän tutkimuskysymykseen on saatu vastauksia loppuvaiheen munuaistaudin (Helve ym. 2014) ja sydänsairauden vaikutuksia lääkitykseen tarkastelleissa osatutkimuksissa (Vehko ym. 2013). Amputaatioita koskevassa tutkimuksessa todettiin sairauden kestolla yhteys amputaatioiden todennäköisyyteen (Venermo ym. 2012). Amputaatoriski kasvoi 12%/10v. Taudin keston tai tautityypin vakioiminen ei poistanut amputaatioiden sosioekonomisia eroja. Lipidilääkkeiden käyttöä koskevassa tutkimuksessa pystyttiin ottamaan huomioon sepelvaltimotaudin ja diabeteksen ajallinen yhteys – pelkkää diabetesta sairastavilla lipidilääkkeiden käyttö oli diabetes-

diagnoosin jälkeen pienempää kuin diabetesta ja sepelvaltimotautia sairastavilla (Vehko ym. 2013). Julkaisut edellä.

Vakavia sydäntapahtumia ehkäisevän lääkityksen käyttö ei diabeetikoilla näytä kaikilta osin vastaavan hoitosuosituksia, ja pelkästään diabetesta sairastavien komplikaatioita ehkäisevään lääkehoitoon olisikin tarpeen kiinnittää huomiota. Vaikka sairauden kestolla oli selvä yhteys amputaatioihin, se ei selittänyt sosioekonomisia eroja amputaatioissa ja niiden lopputuloksissa.

#### **Tutkimuskysymys 4. Minkälaisia “kokonaisriskiprofiileita” diabetespopulaatiosta voidaan edellisten perusteella löytää?**

Joitakin riskiryhmiä pystytään tutkimuksen tämänhetkisten tulosten perusteella erottelemaan. Näitä ovat:

- Potilaat, joilla on useita syrjäytymisriskiä lisääviä taustatekijöitä, kuten tuloköyhyyttä ja työttömyyttä, myös yksin asuminen voi lisätä syrjäytymisriskiä (Forssas ym. 2011). Näiden potilaiden diabeteksen hoitotasapainoon, komplikaatioiden ehkäisemiseen ja hoidon jatkuvuuteen olisi tarpeen kiinnittää erityistä huomiota.
- Pelkkää diabetesta sairastavat potilaat (joilla ei ole vaskulaarisia komplikaatioita), joille tärkeää olisi kiinnittää huomiota hoitosuositusten mukaiseen verisuonikomplikaatioiden ehkäisyyn (Vehko ym. 2013).
- Jonkin komplikaation saaneet potilaat: hoitotasapainoon ja komplikaatioiden sekundaaripreventioon on tarpeen kiinnittää enemmän huomiota, koska komplikaatioiden kasautuminen näyttää ainakin suhteellisesti ottaen lisääntyneen (Forssas ym. julkaisematon käsikirjoitus 2015).

Tämä osatutkimus jatkuu edelleen. Diabeteskomplikaatioiden yhteisesiintyvyyteen vaikuttavat tekijät pyritään vielä luokittelemaan siten, että pystytään erittelemään kokonaisriskiprofiileja. Hankkeessa on käynnistynyt Rosebelle May Azcunan väitöskirjatyö otsikolla ‘The effects of pre-existing chronic comorbidities and medication consumption on the development of complications and on hospitalization: evidence from 1995-2007 cohort data for type 2 diabetes in Finland’.

Hankeeseen on myönnetty Kelan rahoitusta 2011-2014 yhteensä 130 000 e.