

Leevi Eklund

**TAYSIN ENDOKRINOLOGIAN POLIKLINIKALLA VUOSINA
2018-2019 HOIDOSSA OLLEIDEN 15–16-VUOTIAIDEN TYYPIN 1
DIABEETIKOIDEN HOITOTULOKSET**

TAYSIN ENDOKRINOLOGIAN POLIKLINIKALLA VUOSINA 2018-2019 HOIDOSSA OLLEIDEN 15–16-VUOTIAIDEN TYYPIN 1 DIABEETIKOIDEN HOITOTULOKSET

Lääketiede, lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta, Tampereen yliopisto, 1/2022

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää Tampereen yliopistollisen sairaalan Taysin endokrinologian poliklinikalle hoitoon siirtyneiden 15–16-vuotiaiden 1-tyyppin diabeetikoiden hoitotasapaino ja sen muutokset 6 kk seurantakäynnillä. 1-tyyppin diabeteksessa on kyse insuliininpuutuksesta, joka johtuu insuliinia tuottavien solujen kadosta. Diabeteksen hoidon tavoitteena on komplikaatioiden ja lisäsairastavuuden estäminen, hyvä elämänlaatu ja oireettomuus.

Tutkimusaineisto muodostettiin poimimalla Taysin Endo-järjestelmästä kaikki potilaat, joilla oli täytetty diabeteksen ensikäynti- tai kontrollikortti

1.1.2018-31.3.2019 välisenä aikana ja joiden ikä oli poimintavälillä 14–15,9 vuotta. Näiltä potilailta, n= 63, selvitettiin sokeritasapainoa kuvaavat keskeiset suureet, kuten HbA1c ja tavoitteessa olevien glukoosimittausten osuus (*time in range*, TIR), hoidon alussa endokrinologian poliklinikalle siirtyessä sekä 6 kk seurantakäynnillä.

Tulosanalyyseissa 15–16-vuotiaiden nuorten HbA1c:n mediaani oli 66mmol/mol ja 6 kk seurannassa se pysyi muuttumattomana. Potilaista 32 %:lla HbA1c oli hyvä (≤ 53 mmol/mol) tai kohtalainen (< 64 mmol/l) 6 kk kohdalla ja 30 %:lla huono (> 75 mmol/mol). TIR:n mediaani oli 36 % 6 kk:n kohdalla. TIR oli tavoitteessa (≥ 70 %) vain 2 nuorella seurannan alussa eikä kenelläkään 6 kk kohdalla. Valtaosalla (88 %) potilaista oli käytössä jatkuva glukoosimonitorointi. Hyperglykemiaosuuden mediaani huononi transiiovaiheessa tilastollisesti merkitsevästi (52-58 %, $p=0,024$).

Tutkimuksen johtopäätöksenä voidaan todeta, että vain 32 % nuorista potilaista saavuttaa hyvän tai kohtalaisen hoitotason HbA1c:n suhteen, vaikka enemmistöllä on käytössään jatkuva glukoosinseuranta. Lähes yhtä suurella osalla (30 %:lla) hoitotasapaino on huono. Tutkimus antaa tärkeää tietoa transiiovaiheen hoidon onnistumisesta ja toimii tärkeänä pilottina nuorisopoliklinikan laadun seurantaraportteja kehitettäessä. Jatkossa on tärkeää tutkia isommalla aineistolla huonoa hoitotasapainoa selittäviä tekijöitä ja pyrkiä aktiivisesti tunnistamaan ne potilaat, joiden hoitotasapaino heikkenee transiiovaiheessa.

Asiasanaluettelo: Diabetes, HbA1c, hyperglykemia, hoitotasapaino

SISÄLLYS

1 JOHDANTO

- 1.1 Insuliinipuutosdiabetes
- 1.2 Diabeteksen hoidon tavoitteet
- 1.3 Komplikaatioiden ehkäisy
- 1.4 Nuoruusiän diabeteksen hoidon haasteet

2 TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSONGELMAT

3 TUTKIMUSAINEISTO JA TUTKIMUSMENETELMÄT

4 TULOKSET

- 4.1 Nuorisodiabetesaineiston ominaispiirteet ja glukoositasapaino koko aineistossa
- 4.2 Tyttöjen ja poikien glukoositasapaino
- 4.3 Glukoositasapaino 6 kk käynnillä hoitomuodon mukaan
- 4.4 Glukoosimuuttujien korrelaatio 6 kk kohdalla

5 Pohdinta

6 Lähteet

1 JOHDANTO

1.1 Insuliininpuutosdiabetes

Diabetes on joukko erilaisia ja eriasteisia metabolisia sairauksia, joille yhteistä on kohonneena veren sokeripitoisuutena ilmenevä energia-aineenvaihdunnan häiriö. Diabeetikolla vähentynyt tai kokonaan puuttuva insuliinin erityis tai insuliinin heikentynyt vaikutus elimistössä johtaa plasman glukoosipitoisuuden suurentumiseen eli hyperglykemiaan (1–3). Tyypin 1 diabeteksessa on kyse insuliininpuutuksesta, joka johtuu insuliinia tuottavien solujen kadosta. Suomessa on maailman suurin 1-tyypin diabeteksen ilmaantuvuus ja ilmaantuvuuden kasvu on arvioitu olevan noin 3 prosenttia vuosittain (4,5).

1.2 Diabeteksen hoidon tavoitteet

Diabeteksen hoidon tavoitteena on komplikaatioiden ja lisäsairastavuuden estäminen, hyvä elämänlaatu ja oireettomuus. Diabeteksen hoitoon liittyy akuutteja komplikaatioita, kuten ketoasidoosi ja hypoglykemat, jotka pahimmillaan vaativat ensihoidon, ensiavun ja teho-osaston hoitoa. Akuutteja komplikaatioita voi ilmaantua missä tahansa sairastamisen vaiheessa, ja ne liittyvät usein ongelmiin hoitotasapainossa. Pitkään jatkuessaan diabetes aiheuttaa liitännäissairauksia, kuten munuaisten vajaatoimintaa, silmänpohjamuutoksia, jalkahaavoja ja -amputaatioita sekä sydän- ja aivoverenkierron häiriöitä. Diabetes altistaa muuta väestöä korkeammalle kuolleisuudelle sekä vaikuttaa monin tavoin myös sairastuneiden elämänlaatuun sekä työ- ja toimintakykyyn. (1–3,6)

Glukoosinseuranta on tullut helpommaksi ja tehokkaammaksi kudoslukoosisensoroinnin myötä (7). Tarkkaa glukoosin omaseurantaa (mittausfrekvenssi > 4 mittausta vuorokaudessa) ja sensorointia hyödynnetään hoitotasapainon määrittämisessä pitkään käytössä olleen HbA_{1c}:n lisänä. Tarkka glukoosiseuranta auttaa saamaan tietoa siitä, miten ruoka, liikunta, insuliini ja muut lääkkeet vaikuttavat kudoslukoosiin. Sen avulla on mahdollista saavuttaa hyvä glukoositasapaino, jolla yleensä tarkoitetaan, että kudoslukoosi pysyy tavoitealueella 3.9 - 10.0 mmol/l \geq 70 % (17

tuntia) vuorokaudesta, alle 3.9 mmol/l:ssa < 4% (alle tunnin) ja yli 10 mmol/l:ssa < 25% (alle 6 tuntia) (8,9). Glukoositasapainoon vaikuttaa myös glukoosin vaihtelevuus, jonka mittarina käytetään variaatiokerrointa (CV%), joka on sitä alhaisempi, mitä tasaisempaa glukoosi pysyy mittauksissa ja sensoroinnissa. CV%:n tavoite on $\leq 36\%$. (10)

1.3 Komplikaatioiden ehkäisy

Hyvällä hoidolla ja onnistuneella omahoidon ohjauksella voidaan vähentää lisäsairauksien ilmaantuvuutta ja näin hillitä sekä sairaanhoidon kustannuksia että vaikuttaa positiivisesti diabeetikoiden kokemaan elämänlaatuun. Suurten epidemiologisten tutkimusten ja kliinisten lääketutkimusten perusteella tiedetään, että tupakoimattomuus, verenpaineen lasku alle 140/80mmHg, HbA1c alle 53 mmol/mol ja LDL-kolesterolin lasku alle 2,5 mmol/l (valtimotautipotilailla <1,4 mmol/l) vähentävät diabetekseen liittyviä liitännäissairauksia (11). Kardiovaskulaarisairaudet ovat keskeinen ylikuolleisuuden selittäjä tyypin 1 diabeteksessa (12–14). Yhden diabeteksen aiheuttaman liitännäissairauden saaneet ovat selvästi suuremmassa riskissä saada uuden liitännäissairauden. Liitännäissairauksien ehkäisyn kannalta optimaalisen verensokeritason, sen arvioimiseen käytettävien mittareiden sekä sen saavuttamiseen käytettyjen menetelmien osalta on vielä runsaasti avoimia kysymyksiä. Sokeroitunutta hemoglobiinia (HbA1c) on käytetty diabeteksen hoidon seurannassa 28 vuoden ajan, jolloin DCCT-tutkimuksessa sen havaittiin assosioituvan vähäisempään mikrovaskulaarikomplikaatioiden esiintymiseen (11). Se on edelleen ainoa laajasti käytetty numeerinen hoitotasapainon mittari, mutta sen käyttöön liittyy rajoituksia etenkin sydän- ja verisuonisairauksien ehkäisyn ja elämänlaadun mittarina (15–18).

1.4 Nuoruusiän diabeteksen hoidon haasteet

Valtaosa tyypin 1 diabeetikoista sairastuu lapsuus- tai nuoruusiässä. Pirkanmaalaiset tyypin 1 diabetesta sairastavat nuoret siirtyvät pääsääntöisesti lastenkliniikasta 15-vuotiaana Taysin endokrinologian toimipisteiden (PSS, VMPSS ja VKPSS) nuorisodiabetesvastaanotolle. Hoitopaikan vaihtuessa nuoret ovat peruskoulun 8. luokalla tai aloittamassa 9. luokkaa.

Lastenkllinikasta siirtyy vuoden aikana noin 50–60 nuorta. Nuorten hoitoaika on yleensä 18–19-ikävuoteen saakka, kun lukio tai ammattitutkinto on suoritettu.

Murrosiässä diabeteksen hoito vaikeutuu yleensä monesta eri syystä. Kasvuun ja kehittymiseen liittyvät hormonimuutokset lisäävät insuliinitarvetta, ja muuttuva vuorokausirytmisi haastaa diabeteksen hoidon taidot. Lisäksi sopeutuminen diabetekseen ja diabeteksen itsenäinen omahoidon opiskelu ajoittuu vaiheeseen, jossa nuorelle on tärkeää olla erottumatta kavereista.

Nuorisopoliklinikan seurannan aikana nuorta tuetaan ja kannustetaan omahoidossa ja ohjataan omahoitoon liittyvissä kysymyksissä. Tavoite on, että nuori hallitsee itsenäisesti hoidon tavoitteet, omien insuliinien vaikutuksen, insuliiniannosten säädön, ruokailun ja insuliinin annostelun yhteensovittamisen (ateriainsuliinin pistäminen ennen syömistä), happomyrkytyksen estämisen, liian matalan verensokerin välttämisen liikunnan ja alkoholin käytön yhteydessä, sairaspäivien hoidon ja päivystyshoitoa vaativien tilojen tunnistamisen. Nuoren tulisi tietää diabeteksen hoitotasapainon merkitys ehkäisyssä ja raskaussuunnittelun kannalta (19). Hoitovastuun siirtyminen vanhemmilta nuorelle on tärkeä kehityksellinen vaihe, joka ei aina suju ongelmitta (20). Osa nuorista hoitaa diabetesta itsenäisesti, kun taas osa tarvitsee enemmän vanhempien tai huoltajan mukanaoloa hoidossa. Nuorisopoliklinikan seurannan aikana on tärkeää tunnistaa huonossa tasapainossa ja komplikaatoriskissä olevat potilaat ja suunnata resurssit heihin (21).

2 TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSONGELMAT

Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää Taysin endokrinologian poliklinikalle hoitoon siirtyneiden insuliinipuutosdiabetesta sairastavien nuorten glukoositasapaino. Lisäksi haluttiin selvittää, muuttuuko hoitotasapaino ensimmäisen 6kk aikana kirjatulla seurantakäynneillä.

3 TUTKIMUSAINEISTO JA TUTKIMUSMENETELMÄT

Tutkimusaineisto muodostettiin poimimalla Taysin Endo-järjestelmästä kaikki potilaat, joille oli täytetty diabeteksen ensikäynti- tai kontrollikortti 1.1.2018-31.3.2019 välisenä aikana ja joiden ikä oli poimintavälillä 14–15.9 vuotta.

Nuorisoikäisten potilaiden sokeritasapaino (HbA1c ja sen vaihtelu, verensokeriseurannan keskiluvut) selvitettiin hoidon alussa sekä 6 kk käynnillä. Muuttajat poimittiin useammalla käynnillä (1., 3., 6., 9. ja 12. kuukauden kohdalla ensikäynnistä alkaen). Aineisto muodostettiin valitsemalla käyntikontrolleista ensikäynnin vertailukäynniksi sopivin siten, että käyntien väli olisi riittävän pitkä ja että muuttajien saatavuus olisi mahdollisimman hyvä, jolloin sopivimmaksi vertailukäynniksi valikoitui kuuden kuukauden käynti.

Tutkitut muuttajat olivat hoitoon vaikuttavia kliinisiä tekijöitä (ikä, sukupuoli, diabeteksen sairastamisaika, tupakointi painoindeksi), insuliinihoitomuoto ja -määrä sekä käytetyt laitteet (insuliinipumput, verensokerisensorit). Glukoosiseurannasta kerätyt muuttajat olivat glukoosin keskiarvo, variaatiokerroin (CV%), aika tavoitteessa (time in range, TIR) eli aika tavoitealueella 3.9–10 mmol/l, hypoglykemiaosuus, hyperglykemiaosuus ja mittausten tai skannausten määrä vuorokaudessa. Laboratoriokokeista poimittiin glykohemoglobiiniarvo (HbA1c).

Diabeteskortteja täydennettiin sairauskertomusjärjestelmästä ja laboratoriotulosta löytyvillä muuttujilla manuaalisesti niiden käyntien osalta, joissa kirjaukset olivat puutteelliset.

Tutkimusaineisto koottiin yhteistyössä Cinian (Jarkko Virtanen), PSHP:n tietohallinnon (Ilkka Virtanen), taloushallinnon (Katariina Hepokari) ja Istekin (Heini Lehtipuu) kanssa. Tietolähteinä olivat PSHP:n SASDW-tietoallas, Endo-järjestelmä sekä Fimlabin laboratoriojärjestelmä.

Hoitovastetta arvioitiin vertaamalla potilasta itseensä nuorisopoliklinikalle saapuessa ja seurannan loppuessa kahden riippuvan otoksen Mann-Whitneyn testillä. Tyttöjen ja poikien eroa 6 kk käynnillä verrattiin Mann-Whitneyn testillä. Hoitomuodon vaikutusta hoitotasapainoa kuvaaviin muuttujiin tutkittiin jatkuvien muuttajien osalta Mann-Whitneyn testillä ja luokittelevien muuttajien osalta Fisherin exact-testillä.

Analyysit tehtiin SPSS-ohjelmalla versio 26. P-arvo 0.05 katsottiin tilastollisesti merkitseväksi.

4 TULOKSET

4.1 Nuorisodiabetesaineiston ominaispiirteet ja glukoositasapaino koko aineistossa

Tutkimusaineiston kooksi muodostui 63 henkilöä, kun otettiin mukaan ne nuoret, joilta oli saatavilla tiedot hoitotasapainosta ensihetkellä ja 6 kuukauden kohdalla. Tyttöjen osuus (43%) on poikien osuutta pienempi sopien vastaavaan ikäpolven tyttöjen osuuteen (48,7 %) väestössä (22). Sensoria (joko jaksottaista tai jatkuvaa sensoria) käytti 88 % nuorista. (Taulukko 1.a.)

Taulukko 1.a. Nuorisodiabetesaineistoa (n=63) kuvaavat muuttujat.

	<i>n (%) tai mediaani (min-max)</i>
Ikä	15 (14.0–15.9)
Tyttöjen osuus	27 (43%)
Diabeteksen sairastamisaika vuosina	7 (1–16)
BMI	21,8 (16,7–44,8)
Kokonaisinsuliiniannos, yksikköä/ vrk	59 (23–210)
Basaalin/perusinsuliinin osuus kokonaisinsuliiniannoksesta/vrk (%)	51 (30–89)
Glukoosin seurantamenetelmä:	
Glukoosimittari n (%)	7 (12)
Sensori n (%)	53 (88)

Insuliinihoitomuoto:	
Monipistohoito n (%)	36 (60)
Insuliinipumppu n (%)	24 (40)

Ikä, tyttöjen osuus, diabeteksen sairastamisaika ja BMI ovat seuranta-ajan alkuhetkeltä. Insuliiniannosta, glukoosin seurantamenetelmää ja hoitomuotoa kuvaavat tiedot ovat kuuden kuukauden kohdalta hoidon ja seurannan alusta.

Taulukko 1.b. Glukoositiedot alkuhetkellä (0 kk) ja kuuden kuukauden kohdalla hoidon ja seurannan alusta (6 kk), n (%) tai mediaani (min-max)

	0 kk (n= 59)	6 kk (n= 58)	0 ja 6 kk mittausparien erotus	p-arvo
HbA1c (mmol/mol)	66 (34–130)	66 (33–118)	2,0 (-14–23)	0,374
HbA1c ≤ 53 mmol/mol, n (%)	9 (15 %)	6 (10 %)		
HbA1c 54–63 mmol/mol, n (%)	17 (29 %)	13 (22 %)		
HbA1c 64–74 mmol/mol, n (%)	20 (34 %)	22 (38 %)		
HbA1c ≥ 75 mmol/mol, n (%)	13 (22 %)	17 (30 %)		
Glukoosin keskiarvo (mmol/l)	11,0 (5–16)	11,6 (6–18)	-0,74(-3,4–5,2)	0,063
Glukoosin variaatiokerroin CV (%)	45 (29–62)	43 (5,9–65)	0,5 (-46–12)	0,105
Glukoosin aika tavoitteessa, TIR (%)	39 (13–73)	36 (18–59)	4 (-28–29)	0,267
Hypoglykemiaosuus (%)	6 (0,0–28)	4 (0,0–37)	1 (-22–9)	0,158
Hyperglykemiaosuus (%)	52 (1,0–85)	58 (14–86)	-8,0 (-24–79)	0,024
Mittauksia/ skannauksia vrk:ssa, n	7,0 (2–26)	7,0 (1–24)	1,0 (-7–8)	0,656

HbA1c:n osalta vertailukelpoisia pareja 63 henkilöstä oli 55:llä, TIR:n osalta 51:llä.

Ensimmäiseltä 6 kuukauden käynnille nuorten hoitotasapaino pysyi muuttumattomana muilta osin, paitsi tavoitteen ylittävien osuuden mediaani nousi tilastollisesti merkitsevästi 52:sta 58 prosenttiin (Taulukko 1b). Kuuden kuukauden käynnillä HbA1c:n mediaani on 66 mmol/mol, ja tavoitteessa olevien glukoosimittausarvojen osuuden mediaani 36 %, joka hieman väheni ensikäynniltä (39 %),

mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Glukoosin keskiarvo nousi 11,0:stä 11,6:en mmol/l:iin, mutta nousu ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Matalien glukoosiarvojen osuuden mediaani, vaihteluluku eli variaatiokerroin ja glukoosimittausten tai skannausten lukumäärä vuorokaudessa eivät myöskään muuttuneet tilastollisesti merkitsevästi. Ainoa tilastollisesti merkitsevä muutos ($p=0.024$) oli hyperglykemiaosuuden kasvu 6 kk:n aikana 52:sta 58:aan.

Vain 32 % nuorista potilaista saavutti hyvän tai kohtalaisen hoitotason HbA1c:n suhteen 6 kk:n kohdalla (eli kuuluivat taulukossa HbA1c luokkiin ≤ 53 mmol/mol tai 54–63 mmol/mol). Vaikka enemmistöllä on käytössään jatkuva glukoosinseuranta, niin lähes yhtä suurella osalla (30 %:lla) hoitotasapaino oli huono (HbA1c ≥ 75 mmol/mol, Taulukko 1b). Vain 2 nuorella TIR oli $\geq 70\%$ seurannan alussa eikä yhdelläkään 6 kk kohdalla.

4.2 Tyttöjen ja poikien glukoositasapaino

Tilastollista vertailua 0 kk ja 6kk osalta tyttöjen ja poikien suhteen ei ollut järkevää tehdä johtuen aineiston pienestä n-määrästä. Trendinomaisina muutoksina voidaan kuitenkin todeta, että pojilla erinomaisessa tasapainossa olevien osuus vähenee 60 %:lla. Tyttöillä taas hyvässä tasapainossa olevien osuus puolittuu 6 kk:ssa. Vakavin löydös on kuitenkin huonossa hoitotasapainossa olevien tyttöjen osuuden lisääntyminen huomattavasti. Vakavien hypoglykemioiden määrät vähenevät sekä pojilla että tyttöillä seurannassa, mutta se tapahtuu hyperglykemiaprosentin kustannuksella.

Taulukko 2: Tyttöjen ja poikien tilanne 0kk ja 6kk kohdalla ja tyttöjen ja poikien vertailu 6kk kohdalla, n (%) tai mediaani (min-max)

	<i>Tytöt</i>		<i>Pojat</i>		<i>6kk tulokset</i> <i>p-arvo</i>
	0kk	6kk	0kk	6kk	
HbA1c:n mediaani (min, max)	72 (34–130)	66 (33–116)	66 (49–87)	66 (52–118)	0,451
HbA1c luokka					0,232

HbA1c \leq 53 mmol/mol, n (%)	4 (16 %)	4 (16 %)	5 (15 %)	2 (6 %)	
HbA1c 54–63 mmol/mol, n (%)	6 (24 %)	3 (12 %)	11 (32 %)	10 (30 %)	
HbA1c 64–74 mmol/mol, n (%)	8 (32 %)	8 (32 %)	12 (35 %)	14 (42 %)	
HbA1c \geq 75 mmol/mol, n (%)	7 (28 %)	10 (40 %)	6 (18 %)	7 (21 %)	
Glukoosikeskiarvon mediaani (min, max)	11,0 (5,0–16,2)	12,1 (6,0–16,4)	11,0 (7,8–14,5)	11,4 (8,5–18,4)	0,443
Variaatiokerroin CV%, keskiarvo (SD)	46 (12)	45 (10)	44 (7)	41 (9)	0,177
Glukoosi tavoitteessa TIR-%, keskiarvo (SD)	40 (16)	38 (14)	42 (10)	38 (12)	0,927
Hypoglykemiaosuus- %, keskiarvo (SD)	8 (7)	6 (9)	6 (4)	5 (4)	0,539
Hypoglykemia-% \geq 5 % (n)	14	11	20	16	
Hyperglykemiaosuus- %, keskiarvo (SD)	51 (17)	57 (19)	49 (14)	57 (14)	0,766
Hyperglykemia-% \geq 25 % (n)	22	23	32	32	

Tyttöjen ja poikien keskinäinen glukoositasapaino on 6 kk:n seuranta-ajankohdalla samanlainen kaikkien glukoositasapainomittareiden perusteella.

4.3 Glukoositasapaino 6 kk käynnillä hoitomuodon mukaan

Aineistossa insuliinipumppuhoito oli 24:llä (40 %:lla) ja monipistohoitoa käytti 36 nuorta (60 %; Taulukko 1.a.). Hoitomuotojen välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa glukoositasapainon mittareissa (HbA1c, glukoosin keskiarvo, TIR) 6 kk:n käynnillä, paitsi hypoglykemiaosuuden mediaani oli insuliinipumppuhoitoisilla tilastollisesti merkitsevästi alhaisempi kuin monipistoshoidossa olevilla. Huomattavaa on, että TIR on jopa matalampi insuliinipumppuhoitoisilla, vaikka ero ei olekaan tilastollisesti merkitsevää.

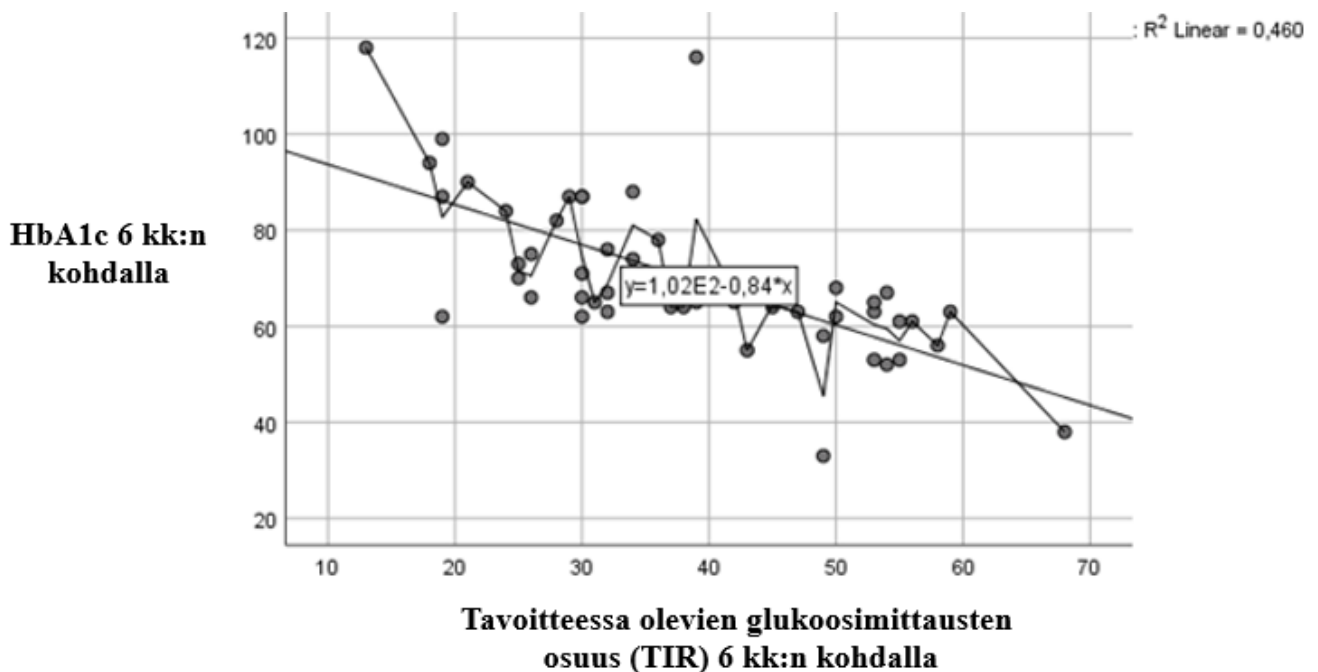
Taulukko 3. Glukoositiedot 6 kk käynnillä hoitomuodon mukaan. Mediaani (min-max) tai n (%).

	<i>Monipistohoito</i>	<i>Insuliinipumppu</i>	<i>p -arvo</i>
HbA1c	66 (33–94)	67 (38–120)	0,873
HbA1c-luokka			0,016
HbA1c ≤ 53 mmol/mol	4 (11 %)	2 (9 %)	
HbA1c 54–63 mmol/mol	5 (14 %)	8 (36 %)	
HbA1c 64–74 mmol/mol	19 (53 %)	3 (14 %)	
HbA1c ≥ 75 mmol/mol	8 (22 %)	9 (41 %)	
Glukoosin keskiarvo	11,6 (6,0–16)	12,2 (6,6–18)	0,446
Glukoosin variaatiokerroin CV (%)	44 (5,9–65)	41 (26–53)	0,215
Glukoosin aika tavoitteessa, TIR (%)	36 (18–59)	34 (13–68)	0,817
Hypoglykemiaosuus (%)	5 (0–37)	2 (0–17)	0,023
Hyperglykemiaosuus (%)	57 (14–80)	62 (15–86)	0,275

4.4 Glukoosimuuttujien korrelaatio 6 kk kohdalla

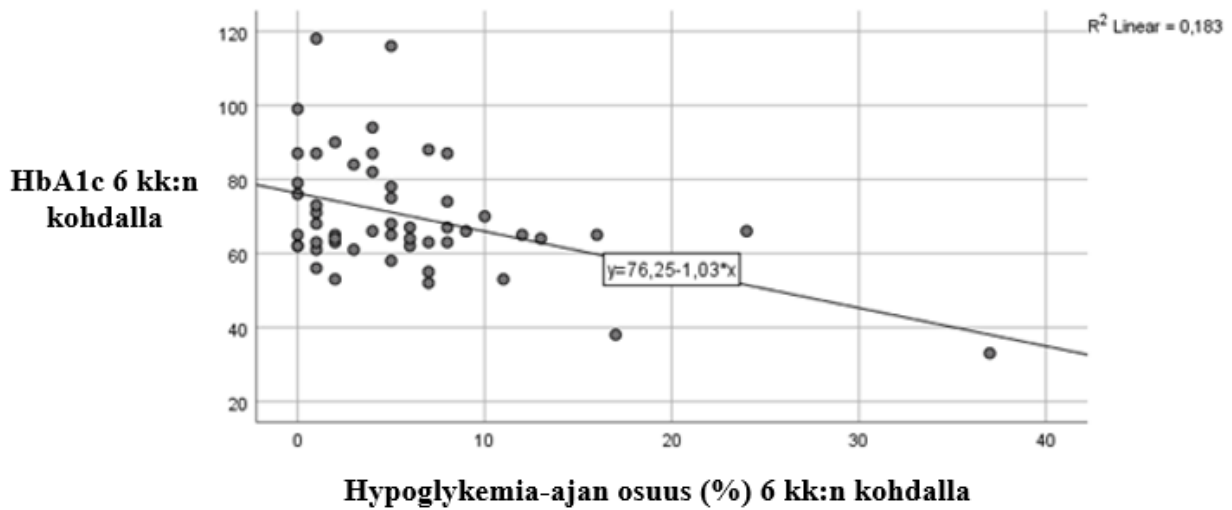
Kun tärkeimpiä glukoositasapainoa arvioivia muuttujia HbA1c:tä ja TIR:iä tutkittiin nuorisodiabetesaineistossa 15-16-vuotiailla nuorilla, havaittiin niiden välillä erittäin vahva korrelaatio ($p < 0.001$; Kuva 4.a). HbA1c:n arvo 60 mmol/mol vastasi TIR:n arvoa 50 %, kun tarkasteltiin korrelaatiota 6 kk:n kohdalla, kun kumpikin muuttuja oli pysynyt tilastollisesti merkitsevästi muuttumattomana edellisen 6 kk:n ajan (Kuva 4.a).

Kuva 4.a HbA1c ja TIR $p = 0,000$

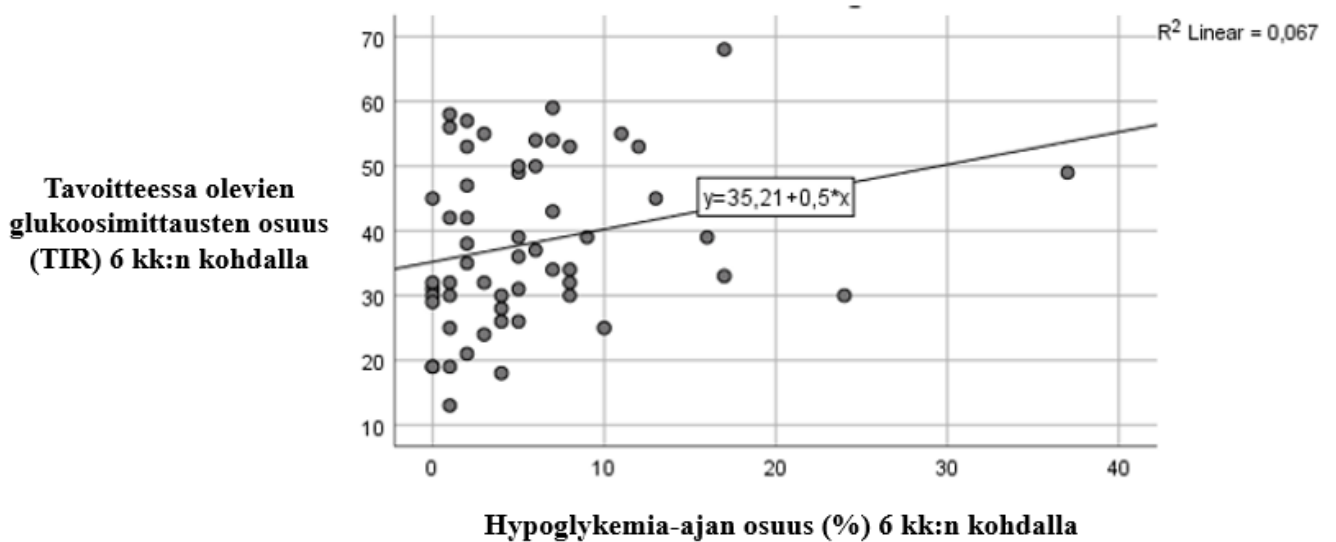


HbA1c ja hypoglykemiaosuuden välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää korrelaatiota (Kuva 4.b). TIR:n ja hypoglykemiaosuuden välillä oli positiivinen korrelaatio (Kuva 4.c).

Kuva 4.b HbA1c ja hypoglykemiaosuus $p=0,075$

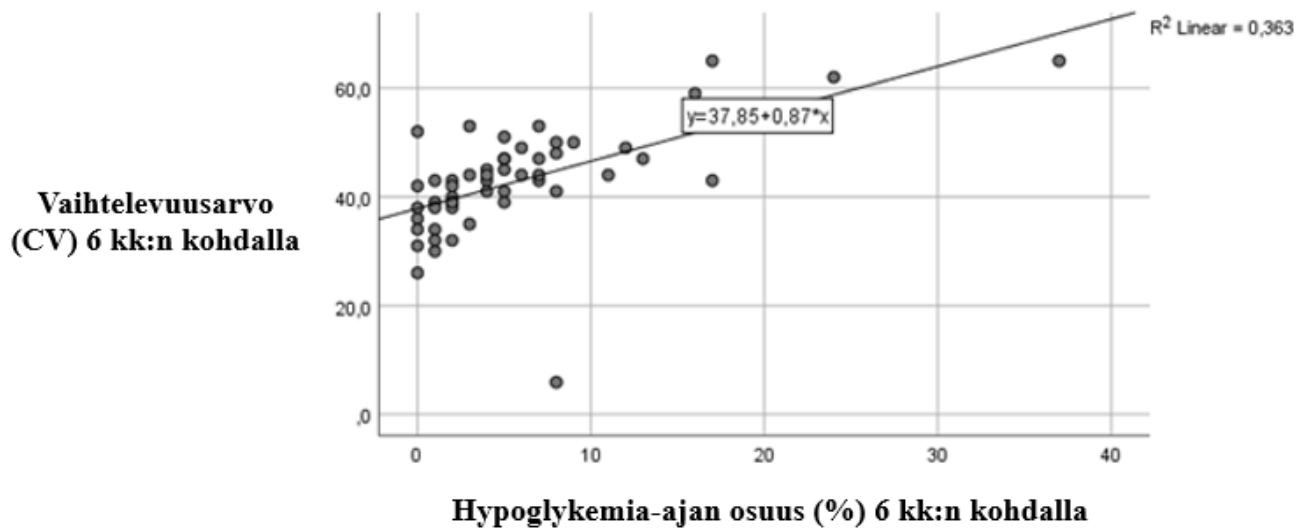


Kuva 4.c TIR ja hypoglykemiaosuus $p=0,015$



Hypoglykemioiden määrä korreloi voimakkaasti positiivisesti ($p<0.001$) vaihtelulukuun (variaatiokertoimeen): mitä enemmän hypoglykemiaa, sitä suurempi glukoosin heittely matalasta korkealle eli sitä suurempi CV% (Kuva 4.d).

Kuva 4.d CV% ja hypoglykemiaosuus p=0.000



5. Pohdinta

Päätuloksena voidaan pitää, että 15-16-vuotiaiden nuorten HbA1c:n mediaani 66 mmol/mol ei ole nuorille asetetussa yleisessä hoidon tavoitteessa ≤ 53 mmol/mol. Vain 32% potilaista HbA1c oli alle 6 mmol/mol. Myöskään TIR:n mediaani (36 %) ei ollut tavoitteessa. Tavoite on TIR $\geq 70\%$ tai $\geq 60\%$ silloin, kun tavoitteeseen pääsy katsotaan erityisen haastavaksi (8). Yleinen laitehoitoisten aikuisten populaatiotason tavoite on, että 70%:lla potilaista TIR olisi yli 70%. Omassa aineistossamme vain 2 nuorella TIR oli $\geq 70\%$ seurannan alussa eikä kellään 6 kk kohdalla.

Aiempaa tutkimustietoa juuri aikuispuolelle siirtyneiden 15–16-vuotiaiden nuorten hoitotasapainosta ei ole juurikaan tehty. Kansainvälisissä tutkimuksissa on havaittu lähellä aineistomme HbA1c-tasoa olevia tuloksia hieman laajemmassa ikäryhmässä (21,23). Foster ym. totesivat, että nuorten ja nuorten aikuisten osalta vain osa pääsi The American Diabetes Association:in (ADA) asettamaan tavoitteeseen HbA1c:n suhteen (<58 mmol/mol), sillä HbA1c:n keskiarvo 15–18-vuotiaiden välillä oli kyseisessä tutkimuksessa 78 mmol/mol (21). Tutkimuksessa nuorten hoitotasapaino heikkeni vuosista 2010–2012 vuosiin 2016–2018, vaikka insuliinipumppujen ja jatkuvan glukoosinseurannan käyttö samaan aikaan yleistyi merkittävästi. DeSalvon ym. artikkelissa yhdistettiin keskieurooppalaisesta DPV-tutkimuksesta ja amerikkalaisesta T1DX-tutkimuksesta tietoja. Tutkittujen 12–18-vuotiaiden nuorten HbA1c:n keskiarvo oli vuonna 2016 65 mmol/mol (DPV) ja 76 (T1DX) mmol/mol (23). Meidän tutkimuksessamme 15–16-vuotiaiden nuorten HbA1c:n mediaani vuonna 2018 oli 66 mmol/mol vastaten keskieurooppalaista

tasoa. Luvut eivät ole täysin vertailukelpoisia keskenään, sillä tutkimuksessamme käytettiin mediaania keskiarvon sijasta, joka ei ole niin herkkä näyttämään tilastollisesti suuria poikkeavuuksia. Lisäksi DeSalvon ym. artikkelissa ikähaarukka on laajempi ja aineisto on kaksi vuotta vanhempi ajankohtana, jolloin glukoosinmonitorointi on yleistynyt. Hoito nuorilla kansainvälisessä aineistossa parani, mutta HbA1c:n trendi oli nuorilla silti heikkenemään päin.

Hyperglykemiaosuus tutkimuksessamme lisääntyi, mikä saattaa johtua siitä, että ainakin osalla nuorista siirtymävaihe lastenpuolelta aikuispuolen hoitoon epäonnistui. Jatkossa tulisi kiinnittää erityistä huomiota ja tutkia tarkemmin sitä, mitkä ovat ne tekijät, jotka selittävät tilanteen nopeaa huononemista osalla potilaista. Lisäksi tutkimuksen alkaessa jaksottainen glukoosinseuranta vasta yleistyi. Alussa ohjauksessa kiinnitettiin paljon huomiota hypoglykemioiden välttämiseen, ja pyrittiin arvioimaan, miten sensorin mittaama matala kudostglukoosiarvo poikkeaa matalasta verensokerista yksilöllisesti. Tässä aineistossa oli mukana sekä sormenpäästä glukoosia mittaavia että sensoria käyttäviä nuoria, joista valtaosa oli vasta hiljattain siirtynyt käyttämään sensoria.

Nuoret olivat sensorien saatavuudessa etusijalla sen mukaan, kun niitä voitiin luovuttaa käyttöön. Hypoglykemioiden yleisyyteen ryhdyttiin kiinnittämään aiempaa enemmän huomiota sekä potilaiden että hoitoammattilaisten toimesta, mikä on saattanut osittain vaikuttaa muutokseen hoitotasapainossa ja hypoglykemiaosuudessa niitä pienentävästi.

Variaatiokertoimen laskuun seurannassa (ei-merkitsevästi) vaikuttaa myös hypoglykemioiden osuuden vähentyminen, mikä on oleellista vaaratilanteiden vähenemisen kannalta. Tavoitteellinen lukema variaatiokertoimessa on alle 36 %.

Ongelmaksi tutkimuksessa muodostuivat puutteellisesti Endo-järjestelmään kirjatut muuttujat. Esimerkiksi tupakointiin ja painoon liittyvää tietoa ei ollut systemaattisesti kirjattu Endo-rekisteriin nuorilla. Alun perin tutkimuksessa oli myös tarkoitus verrata poimittuja muuttujia useammalla käynnillä (1., 3., 6., 9. ja 12. kuukauden kohdalla ensikäynnistä alkaen). Ensimmäisen kuukauden käynnit puuttuivat laajalti, sillä niitä ei rutiininomaisesti Taysin endokrinologian poliklinikalla tehdä. Osa tutkittavista ei ollut myöskään vielä aineiston poimintahetkellä ennättäneet käymään 9. tai 12. kuukauden käynnillään, joka johti niiden tietojen puuttumiseen. Edellä mainituista syistä päätettiin verrata alkutilannetta käyntiin, joka oli mahdollisimman lähellä kuuden kuukauden poliklinikkakäyntiä. Näistä syistä aineiston laajuus ja mahdolliset analyysit sekä niiden tilastollinen merkitsevyys kärsivät n-määrän pienetessä alun perin arvioidusta 300:sta 63:een. Tilastollista merkitsevyyttä ei pystytty määrittämään kaikkien muuttujien osalta, sillä seurannan lopussa muuttujia oli heikommin tiedossa kuin alussa, joten erotusta ei voinut laskea. Jatkossa

tutkimuksessa testattuja seurantamenetelmiä ja raportteja tulee seurata systemaattisesti, jotta nähdään, pystytäänkö toimintaa kehittämällä vähentämään transitiovaiheessa glukoositasapainoa huonontavien potilaiden osuutta.

Jatkossa on tärkeää aikaisempaa paremmin tunnistaa huonossa ja huononevassa tasapainossa olevat nuoret ja tutkia isommalla aineistolla hoitotasapainoa selittäviä tekijöitä, esimerkiksi logistisen regressioanalyysin avulla, jotta saataisiin selville, miten glukoosimuuttajat voisivat selittää kuulumista korkeamman hyperglykemiaosuuden luokkaan sekä niihin, joiden hoitotasapaino heikkenee nopeasti transitiovaiheessa. Tällä aineiston koolla (n=63) monimuuttujamallia ja alaryhmäanalyysijä ei pystytty tekemään. Jatkossa on mahdollista suurentaa aineistoa pidentämällä poiminta-aikaa, koska Endo-järjestelmä on ollut systemaattisessa käytössä Tays endokrinologian pkl:lla vuodesta 2018 alkaen. Lisäksi mukaan kannattaisi ottaa myös vanhempia potilaita, mitä puoltaa erityisesti se, että Taysissa siirtymäikä nuorisodiabetespoliklinikalle on Suomen ja kansainvälisessä mittakaavassa nuori.

6. Lähteet

1. Standards of Medical Care in Diabetes-2016: Summary of Revisions. *Diabetes Care*. 2016 Jan;39 Suppl 1:S4-5.
2. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, Ahmann A, Smith EP, Schafer RG, et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care*. 2004 Feb;27(2):553-91.
3. Carey IM, Critchley JA, DeWilde S, Harris T, Hosking FJ, Cook DG. Risk of Infection in Type 1 and Type 2 Diabetes Compared With the General Population: A Matched Cohort Study. *Diabetes Care*. 2018 Mar;41(3):513-21.
4. Kangas T. Diabeetikkojen terveystyö ja niiden kustannukset. Helsinkiläisten diabeetikkojen verrokkikontrolloitu poikkileikkaustutkimus. *Sos ja terveysturvan tutkimuksia* 67. 2002;
5. Onkamo P, Väänänen S, Karvonen M, Tuomilehto J. Worldwide increase in incidence of Type I diabetes--the analysis of the data on published incidence trends. *Diabetologia*. 1999 Dec;42(12):1395-403.
6. Diabeteksen käypä hoito suositus [Internet]. Available from: http://www.kaypahoito.fi/web/kh/suosituks/suositus?id=hoi50056#s16_9
7. Lind M, Polonsky W, Hirsch IB, Heise T, Bolinder J, Dahlqvist S, et al. Continuous Glucose Monitoring vs Conventional Therapy for Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Treated With Multiple Daily Insulin Injections: The GOLD Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 Jan;317(4):379-87.
8. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. 2019 Aug;42(8):1593-603.

9. Hannula P. Mitä kirjata sairauskertomukseen? Uudet verensokerin seurantakeinot paikkaavat HbA1c:n puutteita. *Diabetes ja lääkäri -lehti*. 2018;
10. Monnier L, Colette C, Wojtusciszyn A, Dejager S, Renard E, Molinari N, et al. Toward Defining the Threshold Between Low and High Glucose Variability in Diabetes. *Diabetes Care*. 2017 Jul;40(7):832–8.
11. Nathan DM. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care*. 2014;37(1):9–16.
12. Harjutsalo V, Forsblom C, Groop PH. Time trends in mortality in patients with type 1 diabetes: Nationwide population based cohort study. *BMJ*. 2011;343(7824):1–11.
13. Rawshani A, Sattar N, Franzén S, Rawshani A, Hattersley AT, Svensson AM, et al. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet*. 2018;392(10146):477–86.
14. Skupien J, Smiles AM, Valo E, Ahluwalia TS, Gyorgy B, Sandholm N, et al. Variations in Risk of End-Stage Renal Disease and Risk of Mortality in an International Study of Patients With Type 1 Diabetes and Advanced Nephropathy. *Diabetes Care* [Internet]. 2018;42(January):dc181369. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/lookup/doi/10.2337/dc18-1369>
15. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DCJ, Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Jun;358(24):2545–59.
16. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Jun;358(24):2560–72.
17. Holman RR, Sourij H, Califf RM. Cardiovascular outcome trials of glucose-lowering drugs or strategies in type 2 diabetes. *Lancet (London, England)*. 2014 Jun;383(9933):2008–17.
18. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2005 Oct;366(9493):1279–89.
19. Klemetti M, Gordin D, Teramo K. Tyypin 1 diabetesta sairastavien nuorten naisten hoitoa on tehostettava. *Lääketieteellinen Aikakausk Duodecim*. 2016;132(20):1839–41.
20. Vidqvist K, Keskinen P. Pitkäaikaissairaana nuoren siirtyminen aikuispuolelle. *Suom Lääkäril*. 2015;70(12):795–9.
21. Foster NC, Beck RW, Miller KM, Clements MA, Rickels MR, DiMeglio LA, et al. State of Type 1 Diabetes Management and Outcomes from the T1D Exchange in 2016–2018. *Diabetes Technol Ther* [Internet]. 2019;21(2):dia.2018.0384. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/dia.2018.0384>
22. Väestön ikärakenne, taulukko [Internet]. Available from: <https://findikaattori.fi/fi/table/14>
23. DeSalvo DJ, Miller KM, Hermann JM, Maahs DM, Hofer SE, Clements MA, et al. Continuous glucose monitoring and glycemic control among youth with type 1 diabetes: International comparison from the T1D Exchange and DPV Initiative. *Pediatr Diabetes*. 2018 Nov;19(7):1271–5.