

Tartu Ülikool

Peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut

**POLÜGEENSE RISKISKOORI MÕJU II TÜÜPI DIABEEDI
RASKUSELE JA RAVIMIKASUTUSELE**

Magistritöö rahvatervishoius

Elisabeth Kelner

Juhendajad: **Mikk Jürisson, MD, PhD, Tartu Ülikool, peremeditsiini
ja rahvatervishoiu instituut, rahvatervishoiu
kaasprofessor**

**Vallo Volke, MD, PhD, Tartu Ülikool, bio- ja
siirdemeditsiini instituut, endokriinfüsioloogia professor**

**Heti Pisarev, MSc, Tartu Ülikool, peremeditsiini ja
rahvatervishoiu instituut, biostatistika nooremlektor**

**Lili Milani, PhD, Tartu Ülikool, Eesti geenivaramu
teaduskeskus, epi- ja farmakogenoomika professor**

Tartu 2022

Magistritöö tehti Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudis.

Tartu Ülikooli rahvatervishoiu magistritööde kaitsmiskomisjon otsustas 07.06.2022 lubada väitekirj terviseteaduse magistrikraadi kaitsmisele.

Retsensent: Jana Lass, PhD, SA Tartu Ülikooli Kliinikum, kliiniline proviisor

Kaitsmine: 07.06.2022

Sisukord

Kasutatud lühendid	4
Kasutatud mõisted	5
Lühikokkuvõte.....	6
1. Sissejuhatus	8
2. Kirjanduse ülevaade	10
2.1. Suhkurdiabeet	10
2.1.1. Diabeedi epidemioloogia.....	11
2.2. II tüüpi diabeet.....	11
2.3. II tüüpi diabeedi ravi.....	12
2.3.1. Diabeedi suukaudsed ravimid.....	13
2.3.2. Diabeedi süstitavad ravimid	14
2.4. Personaalmeditsiin (PM)	15
2.5. Polügeensed haigused.....	16
2.6. Polügeenne riskiskoor.....	16
2.7. PRS ja diabeet.....	18
3. Eesmärgid	21
4. Materjal ja metoodika.....	22
4.1. Andmekogu	22
4.2. Valim	22
4.3. Töös kasutatud andmed/tunnused.....	23
4.4. Andmeanalüüs	24
5. Tulemused	25
5.1. Valimi kirjeldus	25
5.2. Ravimikasutus	27
5.3. Ravi intensiivistamine	31
5.4. Ravimikasutuse seosed polügeense riskiga	31
6. Arutelu.....	37
7. Järeldused	42
8. Kasutatud kirjandus	43
<i>Summary</i>	48
Tänuavaldus.....	50
<i>Curriculum vitae</i>	51
Lisad	52
Lisa 1. Uuringu valimit kirjeldav tabel.....	52

Kasutatud lühendid

ATC-kood	anatomilis-terapeutilis-keemilise klassifikatsiooni kood
CI	usaldusvahemik (ingl <i>confidence interval</i>)
EGV	Eesti geenivaramu
EHK	Eesti Haigekassa
GWAS	kogu genoomi hõlmav seoseuuring (ingl <i>genome-wide association study</i>)
HbA1c	glükohemoglobiin
HR	riskitiheduse suhe (ingl <i>hazard ratio</i>)
IDF	Rahvusvaheline Diabeediföderatsioon (ingl <i>International Diabetes Federation</i>)
KMI	kehamassiindeks (ingl <i>body mass index</i>)
max	maksimum ehk suurim tunnuse väärtus (ingl <i>maximum</i>)
mean	aritmeetiline keskmine
median	mediaan, variatsioonirea keskmise liikme väärtus
min	miinimum väikseim tunnuse väärtus (ingl <i>minimum</i>)
n	uuritavate arv
OR	šansisuhe (ingl <i>odds ratio</i>)
PRS	polügeenne riskiskoor (ingl <i>polygenic risk score</i>)
p-väärtus	olulisuse tõenäosus (ingl <i>p-value</i>)
SD	standardhälve (ingl <i>standard deviation</i>)
SNP	ühe nukleotiidi polümorfismid (ingl <i>single nucleotide polymorphisms</i>)
TAI	Tervise Arengu Instituut
T2D	teist tüüpi diabeet (ingl <i>type 2 diabetes</i>)
Q1	esimene kvartiil
Q3	kolmas kvartiil
RHK-10	rahvusvaheline haiguste klassifikatsioon versioon 10
WHO	Maailma Terviseorganisatsioon (ingl <i>World Health Organization</i>)

Kasutatud mõisted

Glükohemoglobiin (HbA1c) – veresuhkur ehk glükeeritud hemoglobiin, mis tekib suhkrujääkide lisamisel hemoglobiini aminorühmale (1)

Hüperglükeemia – normist kõrgem veresuhkru tase (1)

Insuliiniresistentsus – keha rakud ei ole võimelised insuliinile adekvaatselt reageerima, mille tulemusena vere glükoosisisaldus tõuseb (1)

PRS – arvutuslik näitaja, mis liidab geenivariantide mõju ja aitab hinnata haigestumiskiriski (2, 3)

Ravi intensiivistamine – veresuhkru kontrollimiseks lisatakse raviskeemi järgmine ravimirühm (1)

SNP – koht genoomis, kus tuvastatud on üksik DNA nukleotiid, mis erineb võrdlusgenoomi omast (4)

Lühikokkuvõte

Teist tüüpi diabeet (T2D, ingl *type 2 diabetes*) on ainevahetushäire, mille iseloomulikuks tunnuseks on insuliini tootmise või toime häirumine ning hüperglükeemia. T2D levimus on viimastel aastakümnetel tõusnud täiskasvanud elanikkonnas ning lisaks on laste ja noorukite ülekaalulisus põhjustanud T2D levimuse suurenemise ka nooremas elanikkonnas.

Uurimistöö eesmärgiks oli hinnata II tüüpi diabeedi diagnoosiga geenidoonorite T2D polügeense riski mõju haiguse algusele ning ravimikasutusele. Tegemist oli retrospektiivse kohortuuringuga, kus kasutati Tartu Ülikooli Eesti geenivaramu (EGV) geenidoonorite andmeid. Uuringu valim koosnes 2006–2021 aastatel II tüüpi diabeedi diagnoosi saanud 7683 geenidoonorist, kes olid alates 2006. aastast esmakordselt välja ostnud diabeediravimi (ATC klass A10*), olid tarvitanud ka suukaudseid ravimipreparaate, olid 20-aastased või vanemad, kelle diagnoosi kajastati erinevates andmekogudes enam kui ühe korra ning kellel oli EGV poolt välja arvatud T2D polügeenne riskiskoor (PRS). Populatsioonipõhiste PRS protsentiilide järgi jaotati valim nelja rühma: PRS 0–20% ehk madala riskiga (11,0% valimist), PRS 20–80% ehk keskmise riskiga (57,2% valimist), PRS 80–90% ehk kõrge riskiga (14,5% valimist) ning PRS 90–100% ehk väga kõrge riskiga (17,3% valimist) isikud.

Uuringu peamiseks tulemusnäitajaks oli ravimikasutus. Ravimitarvitajate hulka ajas kirjeldati Kaplan-Meieri kõverate abil ning ravimite võtmise erinevusi ajas PRS rühmade vahel hinnati Cox'i proportsionaalsete riskide mudelitega, mille tulemused esitati riskitiheduse suhete (*HR*, *hazard ratio*) ja 95% usaldusintervalli (95% *CI*, *confidence interval*) abil. Statistiliselt oluliseks loeti p-väärtusi, mis olid $< 0,05$.

Väga kõrge polügeense riskiga uuritavate keskmine vanus (54,9 aastat) haigestumisel oli statistiliselt oluliselt ($p < 0,001$) väiksem võrreldes madala PRS rühmaga (59,5 aastat). Samuti leiti, et kõige kõrgema riskiga isikute keskmine KMI oli statistiliselt oluliselt madalam – kõrge PRSiga isikute keskmine KMI oli $31,3 \text{ kg/m}^2$ ning madala PRSiga isikutel $33,1 \text{ kg/m}^2$.

Uuringust selgus, et kõige enam tarvitasid erinevaid ravimipreparaate kõrgeima T2D polügeense riskiga geenidoonorid. Samuti oli kõrgema T2D PRSiga isikutel suurem risk alustada ravimipreparaatide tarvitamisega võrreldes madalamate PRS rühmadega. Statistiliselt olulised seosed esinesid madala ja kõrgeima 10% PRS rühma vahel DPP-4 inhibiitori tarvitamises (HR 1,32, 95% *CI* 1,09–1,59, $p = 0,004$) ning sulfonüüluurea tarvitamises (HR 1,18, 95% *CI* 1,01–1,39, $p = 0,037$). Teise ravimipreparaadi tarvitamisel esinesid statistiliselt olulised seosed kõikide PRS rühmade vahel. Kõige suurem risk alustada teise preparaadi tarvitamisega esines kõrgeimasse PRS rühma kuuluvatel isikutel (HR 1,35, 95% *CI* 1,16–1,57, $p < 0,001$).

Uuringu tulemusena võib öelda, et kõrgema PRSiga isikud haigestuvad võrreldes madalama PRSiga isikutega varem ning nende kehamassiindeks on madalam. Kõrgeimasse 10 protsentiili kuuluvad isikud tarvitavad ka enam diabeediravi preparaate, nende ravi intensiivistatakse 10 aasta jooksul enam ning neil on suurem risk alustada erinevate suukaudsete ravimipreparaatide kasutamisega.

1. Sissejuhatus

Suhkurdiabeeti (lad *diabetes mellitus*) on tunnistatud 21. sajandi üheks suurimaks rahvatervise probleemiks nii arengu- kui ka arenenud maades (5). Viimaste aastate jooksul on diabeedijuhtude arv ja levimus pidevalt kasvanud ning hinnanguliselt kasvab see paarikümne aastaga veelgi (5,6). Igal aastal seostatakse diabeediga otseselt 1,6 miljonit surma (5).

Eesti ja ka maailma diabeedi levimus- ja avaldumusandmed on puudulikud ning erinevate allikate andmetel on levimus erinev. Rahvusvahelise Diabeediföderatsiooni (IDF, *International Diabetes Federation*) andmetel oli Eestis diabeedi levimus 20–79-aastaste seas 2021. aastal 8,7% (7). Eestis 2021. aastal avaldatud uuringus leiti aga, et levimus kogurahvastikus oli 5,6% (8). TAI (Tervise Arengu Instituut) andmetel on viimastel aastatel Eestis diabeedi esmashaigestumus langenud (9). Diabeedi diagnoosi oli 2021. aastaks saanud maailmas 537 miljonit inimest vanuses 20–79 aastat ning 2045. aastaks ennustatakse haigestumuse 46%list kasvu (7). Maailma Terviseorganisatsioon (WHO, *World Health Organization*) on nimetanud diabeedi aina kasvavat haigestumust mittenakkushaiguste epideemiaks (10).

Suhkurdiabeet on hüperglükeemiaga kulgev ainevahetushäire, mida põhjustab insuliini tootmise või toime häirumine (11, 12). Diabeedil on mitu alatüüpi, kusjuures kõige levinumaks on II tüüpi diabeet, mida esineb umbes 90% diabeedi diagnoosi saanud isikutest (11). Diabeedi diagnoosimisel lähtutakse glükoosi ja glükohemoglobiini väärtusest veres, mille kriteeriumväärtused on määratud WHO poolt (13, 14).

Haiguste riski prognoosimisel tuginetakse sageli tervise- ning demograafilistele näitajatele, nagu vanus, sugu, rahvus, KMI, suitsetamine, jne. Teist tüüpi diabeedi tekkeriski mõjutavad suurenenud kehakaal ja vähene füüsiline koormus, keskkonnategurid, vanus ning kaasuvad haigused. Lisaks on T2D polügeenne haigus, mis on mõjutatud paljudest geneetilistest variantidest. (11, 13)

Polügeenne riskiskoor (PRS, ingl *polygenic risk score*) on arvutuslik näitaja, mille abil saab hinnata haigestumisriski terve elu jooksul (3, 4). PRS ei näita haiguse esinemise riski, haiguse progresseerumise algust ega aega, vaid näitab võrdlust teiste inimeste geneetilise järjestusega (4, 15). PRSi abil on võimalik parandada haiguste prognoosimist ja diagnostilist täpsust ning tänu sellele saab täpsustada raviplaane, parandada ravitulemusi, rakendada täppisravi ning parandada riigi tasandil sõeluuringute tõhusust (16, 17). Polügeensed haigused on ka näiteks neurodegeneratiivsed haigused, mitmed südame-veresoonkonnahaigused, erinevad autoimmuunhaigused ja vähk (18, 19).

Varasemates teadusuuringutes on käsitletud peamiselt PRSi võimet hinnata haiguse tekkeriski ning seoseid erinevate riskiteguritega (3, 16, 17, 20–22). Teadaolevalt on avaldatud

ainult üks uuring, mis käsitles PRSi seost ravimikasutuse ja haiguskuluga T2D haigetel ning varem ei ole sarnaseid uuringuid Eestis veel läbi viidud. Meie uuringu tulemused aitavad täpsemalt kirjeldada T2D kulgu erineva geneetilise riskiga inimestel ja on seetõttu olulise tervisepoliitilise tähendusega.

2. Kirjanduse ülevaade

2.1. Suhkurdiabeet

Suhkurdiabeet on krooniline metaboolne haigus, mille puhul vere glükoosisisaldus on suurenenud ning insuliini tootmine või toime on häirunud (11, 12). Diabeedil on palju alavorme: I tüüpi diabeet (T1D) ehk insuliinsõltuv diabeet, II tüüpi diabeet (T2D) ehk insuliinsõltumatu diabeet, MODY (*maturity-onset diabetes in the young*) ehk erinevad monogeensed diabeedivormid, LADA (*latent autoimmune diabetes in adults*) ehk aeglaselt kulgev I tüüpi diabeet, rasedusaegne diabeet, mitokondriaalne diabeet, neonataalne diabeet ja erinevad sekundaarsed diabeedid, mis on põhjustatud hormonaalsetest häiretest või kõhunäärme kahjustumisest näiteks põletiku või raua ainevahetushäire korral (11, 12, 23).

Diabeedi kujunemisel osalevad mitmed patogeensed protsessid. Hüperglükeemia võib kahjustada pankrease β -rakkude funktsiooni, mistõttu häirub insuliini sekretsioon. Insuliini sekretsiooni häirumise või kudede vastuse vähenemise tõttu hakkab keha glükagooni tootmist suurendama, mis aitab veelgi kaasa hüperglükeemia tekkele. Insuliiniresistentsus on tingitud liigsetest rasvhapetest ja põletikuvastastest tsütokiinidest, mis põhjustavad glükoosi transpordi halvenemist ja suurendavad rasvade lagunemist. (12, 23)

Diabeedi sümptomite raskus on tingitud diabeedi tüübist ja kestusest (11). Mõned diabeedihaiigid on asümptomaatilised, eriti T2D patsiendid haiguse algusaastail ning mõõduka hüperglükeemiaga patsiendid (11). I tüüpi diabeedi sümptomid võivad tekkida ja areneda väga kiiresti ning raviga viivitamisel võivad olla karmid tagajärjed (24).

Diabeediga seotud hüperglükeemia sümptomiteks on polüuuria, polüdipsia, kehakaalu langus, nägemise hägustumine, võib kaasneda ka kasvu aeglustumine ja vastuvõtlikkus teatud infektsioonidele (11, 12). Pikaajalisteks komplikatsioonideks on retinopaatia koos võimaliku nägemiskaoga, nefropaatia koos võimaliku neerupuudulikkusega, perifeerne neuropaatia koos jalahaavandite, Charcot liigete tekke ja amputatsiooni riskiga, ning autonoomne neuropaatia, mis põhjustab seedetrakti, urogenitaal- ja kardivaskulaarseid sümptomeid ja ka seksuaalset düsfunktsiooni (12). Diabeedi diagnoosiga patsientide seas on ateroskleroetiliste südame-veresoonkonna haiguste esinemissagedus suurem (12). Samuti esineb diabeetikutel sageli hüpertensiooni ja lipoproteiinide metabolismi kõrvalekaldeid (12). Diabeet, mis ei ole hästi ohjatud, võib põhjustada ketoatsidoosi ja mitteketoetilise hüperosmolaarse sündroomi korral viia stuupori ja koomani ning ilma ravita olla letaalse lõpuga (11).

2.1.1. Diabeedi epidemioloogia

Diabeedijuhtude arv ja levimus on viimase paarikümne aasta jooksul pidevalt kasvanud – hinnanguliselt oli 2021. aastal maailmas diabeedi diagnoosiga ligikaudu 531 miljonit täisealist ning eeldatakse, et 2045. aastaks see arv kasvanud ligi 783 miljonini (7). Kõige suuremat diabeedi levimuse kasvu (134%) ennustatakse Aafrikas, kõige väiksemat kasvu aga Euroopas (13%) (7). Igal aastal seostatakse maailmas diabeediga 1,6 miljonit surma (5).

Diabeedi levimus- ja avaldumusandmed on erinevate allikate andmetel erinev. IDF viimastel andmetel oli 2021. aastal Eestis täiskasvanud elanikkonnas (20–79 eluaastat) diabeedi levimus 8,7% ehk diabeedidiagnoosi oli selles vanuses saanud umbes 83 900 inimest (7). 2021. aastal Eestis läbiviidud uuringus leiti aga, et diabeedi levimus oli 5,6% (8). TAI koostatud statistika andmetel (9) on Eestis diabeedi esmashaigestumus 100 000 elaniku kohta viimaste aastate jooksul hoopis vähenenud. 2016. aastal diagnoositi esimest korda II tüüpi diabeeti (RHK-10 kood E11) vanusegrupis 18 ja vanematel hinnanguliselt 503,4 juhtu 100 000 elaniku kohta ning aastaks 2020 oli see arv vähenenud 388,1 juhuni 100 000 elaniku kohta (9).

2.2. II tüüpi diabeet

II tüüpi diabeeti (T2D) ehk insuliinsõltumatut diabeeti iseloomustab insuliiniresistentsus ning glükoosisisalduse tõus veres (5). Haiguse tekkepõhjuseks on pankrease β -rakkude insuliini sekretsiooni häirumine ja kudede resistentsus insuliinile (23). Haiguse süvenedes ei suuda insuliini sekretsioon säilitada glükoosi normaalset taset, väheneb glükoosi transport maksa, lihas- ja rasvarakkudesse ning tekib hüperglükeemia (23).

II tüüpi diabeedi alguses on sümptomid kerged ning raskesti märgatavad, mistõttu võib diagnoosimine võtta aastaid (23). Diagnoosimise hilistumine võib aga suurendada pikaajaliste tüsistuste tekkimist nagu nägemiskahjustus, halvasti paranevad haavandid alajäsemetel, südamehaigused või insult (23, 25).

Diabeedi diagnoosimisel lähtutakse WHO avaldatud diagnoosikriteeriumitest, kui glükoosi väärtus venoosses paastuplasmas on $\geq 7,0$ mmol/l, kui esinevad hüperglükeemia sümptomid ja juhuslik plasmaglükoos on $\geq 11,1$ mmol/l, kui glükoositaluvuse proovis esineb 2 tundi pärast 75g glükoosi manustamist glükoositase plasmas $\geq 11,1$ mmol/l ning kui glükohemoglobiin on ≥ 48 mmol/l (13, 14).

Diabeedi tekkeriski mõjutavad nii metaboolsed ehk ainevahetuslikud kui ka keskkonnategurid (26). Põhiliselt peetakse II tüüpi diabeeti elustiilihaiguseks – suurenenud inaktiivsus, istuv eluviis, tubaka ja alkoholi tarvitamine (27). On leitud, et rasvumine põhjustab ~ 55% diabeedi juhtudest (28) ning on insuliinresistentsuse tekkimise peamine põhjus (29).

Samuti on suur mõjur elanikkonna vananemine, kuna vanusega suureneb glükoositalumatus (26). Üldiselt algab haigus hilisemas eas (5), kuid noorukite ülekaalulisuse tõus on põhjustanud T2D levimuse suurenemise ka nooremas populatsioonis (5, 30). Muutumatutel riskiteguritel (rahvus ja perekonnaajalugu) on tugev seos haiguse tekkele, kuid T2D-i haigestumist on võimalik ära hoida või edasi lükata, parandades muudetavaid riskitegureid (rasvumine, keheline inaktiivsus ja ebatervislik toitumine) (31).

Olulist rolli T2D tekkes mängib ka geneetiline eelsoodumus. Mitmed genoomi hõlmavad seoseuuringud on näidanud haiguse polügeenset olemust ehk haigus on mõjutatud suurest hulgast kogu genoomi hajutatud geneetilistest variantidest (2, 3, 16, 22).

2.3. II tüüpi diabeedi ravi

2021. aastal valmis Tartu Ülikooli poolt koordineeritud versioon Eesti II tüüpi diabeedi ravijuhendist „2. tüüpi diabeedi diagnostika ja ravi“, milles käsitletakse diabeedi diagnoosimist, skriinimist, ravieesmärke ning ravi (1). Diabeediravi ligikaudsete veresuhkru eesmärkväärtuste ja ravieesmärkide püstitamisel tuleb arvestada patsiendi diabeedistaaži, olemasolevaid kaasuvaid haiguseid, tema ravisoostumust ning ka materiaalseid ressursse (1, 14). Tabelis 1 on esitatud diabeediravi ligikaudsed eesmärkväärtused.

Tabel 1. Diabeediravi ligikaudsed eesmärkväärtused (1, 14)

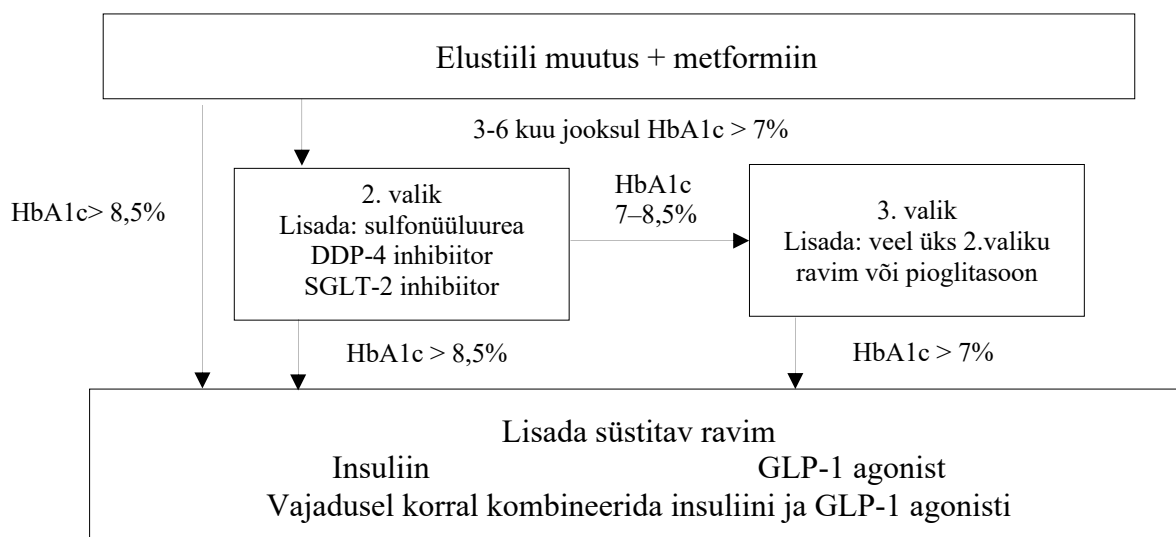
Näitajad	Eesmärkväärtus
HbA1c	< 7%
Paastuglükoos	4–7 mmol/l
Glükoos 2 h pärast sööki	5–10 mmol/l

T2D raviga alustatakse koheselt pärast diagnoosi saamist. Ravijuhendi kohaselt on esmaseks sekkumiseks T2D patsiendi ravis elustiili muudatus – tervislik toitumine, kehalise aktiivsuse suurendamine ning kahjulike harjumuste vähendamine. Kui HbA1c väärtused on $\geq 7,5\%$ (58 mmol/mol) tuleb lisaks eluviisisekkumisele alustada esmase ravimi tarvitamisega ning patsiendil, kellel glükohemoglobiini sisaldus veres on $\geq 9\%$ tuleks alustada kombinatsioonraviga. Esmaseks ravimivalikuks on sobivaim metformiin. Metformiini vastunäidustuste korral kasutatakse monoterapiana dipeptidüülpeptidaas-4 inhibiitorit (DPP-4), naatriumi-glükoosi kotransporter-2 inhibiitorit (SGLT-2) või sulfonüüluurea (SU) preparaati. Insuliinraviga alustatakse juhul, kui glükoosiväärtused on haiguse avastamisel suured (nt paastuglükoos > 12 mmol/l). (1)

Ravitulemusi hinnatakse kolme kuni kuue kuu möödudes ning vajadusel ravi intensiivistatakse. Patsientidele, kellel ei esine vastunäidustusi (proteinuuriaga kroonilist neeruhaigust, südame vasaku vatsakese langenud väljutusfraktsiooniga südamepuudulikkust või aterosklerootilist südameveresoonkonna haigust) sobib ravi intensiivistamiseks SU preparaat ning vastavate vastunäidustustega patsientidele SGLT-2 inhibiitor. (1)

Kui suukaudsete ravimite monoteeraapia foonil püsib $HbA1c \geq 8,5\%$ tuleb kaaluda süstitava ravimi ehk GLP-1 agonisti või insuliini kasutamist. Kui kahe suukaudse ravimi kombineerimise tulemusena $HbA1c$ väärtused püsivad endiselt kõrged, võib lisada ka kolmanda suukaudse ravimi või alternatiivina alustada süsteraviga. Ravijuhendi kohaselt soovitatakse ravi kolmandal intensiivistamisel lisada raviskeemi insuliin või GLP-1 agonist. (1, 14, 32)

Joonisel 1 toodud ära 2016. aasta ravijuhendi algoritm, mis oluliselt ei erine ravijuhendi viimasest versioonist.



Joonis 1. II tüüpi diabeedi ravijuhendis kirjeldatud ravialgoritm. (14)

2.3.1. Diabeedi suukaudsed ravimid

Biguaniidid (A10BA)

Biguaniidi preparaatidest on Eestis kasutusel metformiin, mis on T2D ravis esmavalikus ning püsib raviskeemis kogu raviperioodi jooksul (1). Metformiini saab kasutada nii monoteeraapiana kui ka kombinatsioonis teiste preparaatidega (1). Metformiini preparaadil on kõrge efektiivsus, madal hind ja vähe kõrvalmõjusid (14, 33) ning see on näidustatud ka patsientidel, kelle puhul dieedi ja kehalise aktiivsuse tõusuga ei saavutata kontrolli vere glükoosisisalduse üle (1, 14). Ravim vähendab glükoosi tootmist maksas, imendumist seedetraktis ja suurendab glükoosi kasutamist perifeersetes kudedes, mille toimele väheneb $HbA1c$ tase veres (34).

Sulfonüüluurea derivaadid (A10BB)

Sulfonüüluurea derivaadid on T2D ravis teine valik. SU preparaatide toime suureneb insuliini eritumine sõltumata vere glükoosisisaldusest ja seeläbi vähendades glükoosisisaldust veres (14, 35). Preparaatide toime väheneb nii söögijärgse kui ka paastuglükoosi tase ligikaudu 1–2% (14). Preparaatide tarvitamisel esineb 20–30% patsientidest risk hüpoglükeemia tekkeks, mistõttu alustatakse ravi väiksemate annustega (35, 36). SU preparaate on võimalik kombineerida ka teiste ravimitega (1).

Tiasolidiindioonid (A10BG)

Tiasolidiindioonid ehk glitasoonid suurendavad lihas- ja rasvkoe ning maksa insuliinitundlikkust ning vähendavad nii söögijärgse kui ka paastuglükoosi taset (14, 37). Ravimi foonil langeb vere glükohemoglobiini tase ~ 0,5–1,5% võrra (37). Tiasolidiindiooni preparaatideks on rosiglitason ja pioglitason, millest Eestis on kasutusel ainult viimane (14).

Dipeptidüülpeptidaas 4 (DPP-4) inhibiitorid (A10BH)

Dipeptidüülpeptidaas 4 (DPP-4) inhibiitorid ehk gliptiinid on T2D ravis kasutatavad ravimid, mille toime suureneb insuliini sekretsioon, väheneb glükagooni vabanemine ning vere glükohemoglobiini tase (38). Gliptiinid on T2D ravis 2. ja/või 3. valiku preparaadid (1). Neid on võimalik kombineerida metformiini, sulfonüüluurea preparaatide ja glitasoonidega (14). Eestis on kasutusel sitagliptiin, linagliptiin, saksagliptiin, vildagliptiin (14).

Naatriumi-glükoosi kotransporter 2 (SGLT-2) inhibiitorid (A10BK)

SGLT-2 inhibiitorid on T2D ravis samuti teises valikus (1). Ravimi toime väheneb glükoosi ja naatriumi tagasiimendumine neerude kaudu ning kuna ravim toimib neerude kaudu, ei põhjusta SGLT-2 preparaadid hüpoglükeemiat (14). Preparaat on parimaks ravivalikuks kõrge südameveresoonkonna haiguste riski ja südamepuudulikkuse korral (1, 14).

2.3.2. Diabeedi süstitavad ravimid

Glükagoonilaadse peptiidi-1 (GLP-1) analoogid (A10BJ)

Glükagoonilaadse peptiidi-1 (GLP-1) retseptori agonistid on nahaaluse süstina manustatavad ravimid, mis aitavad stimuleerida insuliini sekretsiooni, vähendavad söögiisu ja kehakaalu ning aitavad pärssida söögijärgse glükoosisisalduse suurenemist (14). Preparaati soovitatakse lisada raviskeemi teisel ravi intensiivistamisel, kui teiste ravimitega ei ole saavutatud soovitud tulemust (1).

Insuliinid (A10A)

Insuliinraviga soovitatakse alustada alles ravi kolmandal intensiivistamisel, kui suukaudsete ravimite kombinatsioon ei saavuta efekti, kui patsiendi glükohemoglobiini väärtused on > 15 mmol/l ja $> 10\%$, kui esineb ketonuuria või oluline kaalulangus polüuuria ja polüdipsiaga (1, 14). Eestis on kasutusel mitmed erinevad insuliinid – kiiretoimelised analooginsuliinid (A10AB), keskmise toimeainega iniminsuliinid (A10AC), pikatoimelised analooginsuliinid (A10AE) ja seguinsuliinid (A10AD) ehk kiire ja keskmise toimega analooginsuliini valmissegud (39).

2.4. Personaalmehitsiin (PM)

Geenide uurimise tehnoloogia on teinud suuri edusamme, tänu millele on võimalik uurida kogu genoomi individuaalseid ja populatsiooni hõlmavate järjestuse variatsioonide (40). Geenide uurimine võimaldab hinnata erinevate mono- ja polügeensete haiguste riski ja koostada personaalseid ennetus- ja raviplaanide (40). Personaalmehitsiin (PM) on patsiendi terviseandmete süstemaatiline ja terviklik analüüs, mille põhimõtteks on analüüsida patsiendi ja tema lähikondlaste geeni- ja terviseandmeid, elustiili- ja ümbritseva keskkonna andmeid, et leida inimesele individuaalne ennetus- või raviplaan (41). PM võimaldab varajast haiguse diagnoosimist, ennetust ning tagab optimaalseimad ravimeetodid (42). Samuti aitab personaalmehitsiin parandada tervishoidu ning vähendada sellega seonduvaid kulusid (42). Lisaks PMi mõistele kasutatakse teaduskirjanduses sünonüümide mõistide personaalne tervishoid (ing k *personalised healthcare*), individuaalmehitsiin (ing k *individualised medicine*), täppismehitsiin (ing k *precision medicine*) ja kihitatud mehitsiin (ing k *stratified medicine*) (43).

Eestis on läbi viidud mitmeid programme ja projekte ning hetkel on käimas ka personaalmehitsiini rakendamise programm „Personaalmehitsiini rakendamine Eestis“, mille eesmärgiks on luua aastaks 2023 vajalikud eeldused PM kasutuselevõtuks. Projekti eestvedajaks on TAI, kelle koostööpartneriteks on Tartu Ülikool, Tervise ja Heaolu Infosüsteemide Keskus (TEHIK), Eesti Haigekassa ning Sotsiaalministeerium. Tartu Ülikool on aastatel 2018–2021 läbi viinud ka kaks olulist juhtprojekti – personaalmehitsiini kliinilised juhtprojektid rinnavähi ja südame-veresoonkonna haiguste täppisennetuses. Projektide eesmärgiks oli välja selgitada geenandmete kasutus haigusi ennetavates personaliseeritud tervishoiuteenustes ja välja töötada teenuseprotsess. (41, 44)

2.5. Polügeensed haigused

Mitmed levinud kroonilised haigused, nagu II tüüpi diabeet, neurodegeneratiivsed haigused, mitmed südame-veresoonkonna haigused, erinevad autoimmuunhaigused ja vähk, on polügeensed ehk mõjutatud paljude geenide poolt (18, 19). Polügeensete haiguste tekkeriski mõjutab suur hulk genoomis hajutatud geneetilisi variante ehk nukleotiidi polümorfisme (SNP, ingl *single nucleotide polymorphisms*) (18). Igal inimesel on DNA-s mõned SNPd kõigi polügeensete haiguste jaoks, seega on suurema geneetilise koormuse korral ka polügeensete haiguste tekkerisk suurem (18). Kogu genoomi hõlmavad seoseuuringud (GWAS, ingl *genome-wide association studies*) on teinud märkimisväärseid edusamme geneetiliste riskitegurite leidmisel (45). Ühes hiljutises uuringus leiti 228 499 juhu ja 1 178 783 kontrolli genotüübiandmete võrdlemisel 318 erinevat geenivarianti, mis on seotud II tüüpi diabeediga, kuid iga geenivariandi mõju eraldi oli väike (45). Lisaks geenidele mängivad haiguse esinemises rolli ka mitmed mittegeneetilised tegurid, näiteks elustiil ja toitumine (23, 46–48).

2.6. Polügeenne riskiskoor

Polügeenne riskiskoor (PRS, nimetatakse ka geneetiliseks riskiskooriks) on arvutuslik näitaja, mis liidab haigusega seotud SNPde mõju ja aitab hinnata haigestumise riski (2, 3). PRSid on konstrueeritud SNPde kaalutud summana ehk mida rohkem esineb haigusega seotud SNPsid, seda suurem on haiguse risk (4). Polügeensed riskiskoorid jaotuvad üldpopulatsioonis normaaljaotusena (4). Need saab asetada kellukõvera jaotusele, kus esimene osa näitab madalat riski haigestuda ning spektri sabaosa kõrget riski (4, 15). Samas peab arvestama, et PRS ei näita haiguse absoluutset riski, vaid inimese asetust eeltoodud normaaljaotuse kõveral (15). Seega näitab PRS, milline on isiku geneetiline risk võrreldes kogurahvastikuga (4, 15). Haigestumise absoluutriski arvestamiseks on vajalik geenidonorite andmete retrospektiivne analüüs, kus võetakse arvesse nii riskifaktoreid (PRS, KMI, vanus) kui ka haigestumise andmeid (15).

Polügeense riskiskoori arvutamisel on mitmeid meetodeid. Standardvõrrand PRSi arvutamiseks üksikisikule j on

$$PRS_j = \sum_i^N \beta_i * dosage_{ij}$$

kus N on SNP-de arv skooris, β_i on i efekti/mõju suurus ja $dosage_{ij}$ on SNP i koopiate arv indiviidi genotüübis (4).

Mõju suurused saadakse GWAS uuringust, kus iga geneetilise markeri seost testitakse omakorda huvi pakkuva tunnuse/haigusega ja mõju suurus on hinnanguline (4). PRSide kasutamisel on oluline vältida valimi kattumist andmete vahel, milles PRS arendati ja andmete

vahel, mida analüüsis kasutatakse (4). Kui andmekogumitesse jäävad samad isikud, võivad need suurendada PRSi ja huvipakkuva tunnuse vahelist seost (4). PRSid toimivad kõige paremini populatsioonides, millest nad pärinevad (49). Valdav osa populatsioonist on madala või keskmise geneetilise riskiga ning seetõttu esineb enamus haigusjuhte madala või keskmise riskiga isikutel (50).

Uuringutes on leitud, et PRSi lisamine südame-veresoonkonna haiguste (SVH) riski hindamisel suurendab haiguseriski ennustuvõimet (51). Lisaks leiti mitmetes kliinilistes uuringutes, et SVH ravist saadav kasu oli kõrgem neil, kellel oli kõrgem geneetiline risk (52, 53). Soomes läbi viidud tervisemajanduslik analüüs näitas PRSi potentsiaalset kuluefektiivset kasu SVH ennetamises (54).

PRSidel on potentsiaal parandada haigusriskide prognoosimist ja diagnostikat (16), ennustada haiguse progresseerumist ja kordumist, rakendada täppisravi ning parandada riigi tasandil sõeluuringute tõhusust (17). Riskiskoori abil on võimalik diagnostiline täpsustus, mis võib mõjutada raviplaanide ja parandada tulemusi, näiteks insuliini väljakirjutamine võib aidata vähendada diabeetilise ketoatsidoosi riski (17, 55). Riskiskoori kasulikkus võib olla maksimaalne, kui seda kombineerida mittegeneetiliste riskiteguritega (17). PRSid võivad omaette olla kasulikud väga kõrge geneetilise riskiga isikutele (17).

Geeniuuringute teostamine võimaldab tuvastada riskirühma kuuluvaid isikuid, mistõttu on haiguste varajane avastamine, ennetamine ja ka sekkumine võimalik, vähendades haigestumus- ja suremusriski. Seepärast võib geneetiliste uuringute teostamist pidada üheks olulisemaks tervisemajanduslikuks teguriks. (16, 56, 57)

PRSi teadmine võib motiveerida riske vähendavat tervisekäitumist, kuid endiselt on veel vähe andmeid selle kohta, kas PRSi teadmine avaldab mõju kõikide levinud haiguste ennetamises (17). Mitmetest uuringutest leiti, et polügeense riskiskoori teadmine avaldas kasulikku mõju SVH tekkeriskile ning ennetusele – uuritavatel oli suurem arusaam isiklikust kontrollist ja teabeotsingust, tervisekäitumise muutusest ning selle tulemusena tarvitati enam ravimeid (58–60). Paraku leidub veel vähe tõendeid selle kohta, kas geneetilisest riskist teadmine on piisav, et motiveerida inimesi tegema pikaajalisi käitumismuudatusi, mis on olulised püsiva kasu saamiseks (61, 62). Samuti tuleb silmas pidada, et riskiskoori teadmine ei tekitaks isikule hoopis enam ärevust ning stressi või madala riskiga isikud ei muutuks tervisekäitumises hooletumaks (63).

Tervishoiuteenuste kättesaadavuses esineb nii demograafiliste kui ka sotsiaalmajanduslike rühmade vahel ebavõrdsust, mistõttu on PRSidel potentsiaal parandada võrdset juurdepääsu tervishoiuteenuste kättesaadavusele ja ennetavale ravile (17). Enne polügeensete riskiskooride kasutusele võttu on veel mitmeid tehnilisi ja logistilisi probleeme, mis tuleb lahendada. PRSide

suurenev kasutamine kliinilises praktikas on oluline komponent täppismeditsiini pakkumisel neile, kellel on juba väljakujunenud haigus või on haiguse tekkerisk (63). Kõige olulisem on tagada, et PRSid oleksid testitava isiku etnilise päritoluga asjakohaselt kalibreeritud, kuna eurooplaste andmete põhjal loodud PRSidel ei ole optimaalset võimet muu päritoluga isikutel (17, 63). Samuti võivad väljaspool Euroopat pärit esivanematega riskihinnangud olla ebatäpsed (17, 63).

Lisaks tuleb kaaluda, kas PRS lisab kliinilist väärtust prognoosidele, mis on võimalikud olemasolevaid riskitegureid kasutades. Tuleb arvestada ka, kas varajane diagnoosimine annab positiivseid tulemusi – motiveerib inimesi parandama elustiili või ravimeetodeid, mis vähendavad haigusrisiki. (63)

Kliinilise kasulikkuse hinnangus tuleb arvesse võtta kõiki kulusid. Näiteks geneetilise teabe reguleerimata kasutamise tagajärjeks võivad olla märkimisväärsed rahalised ja tervisekulud, mis tekivad järelkontrolli, tarbetu ravi, patsientide stressi ja meditsiiniressursside ebaproduktiivse kasutamisega. (63)

PRSide kasutusele võtmisel tuleb arvestada ka olemasolevaid reguleerivaid raamistikke, mis tagavad turule toodud meditsiiniseadmete ohutuse, tõhususe ja kvaliteedi (17, 64). Tarkvaratööriistade kiire arendamine, mis hõlmavad ka PRSide arendamist, muudab regulatiivsete vajaduste ja tingimuste kindlaksmääramise aga keeruliseks (17, 65).

Samuti võivad geneetilised uuringud anda teavet ravimite väljatöötamise ja taaskasutamise kohta (66). Geneetiliselt toetatud ravimite sihtmärkide valimine võib parandada ravimite väljatöötamise edukust, vähendades uute ravimite väljatöötamise aega ja kulusid (67). Geneetilised uuringud on viinud mitmete haiguste uute ja kandidaatravimite tuvastamiseni, mida praegu juba kasutatakse või hinnatakse kliinilistes uuringutes (68).

2.7. PRS ja diabeet

Mitmetes uuringutes on jõutud järeldusele, et kõrgem geneetiline risk tõstab II tüüpi diabeedi haigestumise riski võrreldes madala geneetilise riskiga isikutega (20, 22, 47, 48, 69). Hong Kongis läbi viidud kohortuuringus seostati kõrget T2D polügeenset riskiskoori haiguse varasema algusega, suurenenud riskiga haiguse progresseerumiseks insuliinist sõltuvasse staadiumisse ja madala vastusega glükoosisisaldust langetavatele ravimitele (70). Ka Khera (22) ja kaasautorid leidsid, et kõrge PRSiga isikutel oli diabeedirisk kõrgem võrreldes madala riskiga isikutega – erinevus lausa 3,3-kordne.

Läll ja kaasautorid (20) tõdesid, et kõrge PRSiga ($PRS > 80\%$) isikutel oli 3,45 (*HR*, ingl *hazard ratio*, riskitiheduse suhe) korda kõrgem risk ($95\% CI 2,31-5,17, p < 0,001$) haigestuda

T2D võrreldes madala riskiga isikutel. Samuti leiti, et kõrgema PRSi-ga isikute KMI oli madalam võrreldes teiste PRSi-dega (20).

Ligthart (48) tõdes, et keskmise ja kõrge geneetilise riskiga isikutel oli II tüüpi diabeedi risk oluliselt suurem võrreldes madala geneetilise riskiga isikutel. Uuringus jõuti järeldusele, et kõrge PRSi-ga ja normaalse kehakaaluga isikutel oli diabeedi risk elu jooksul oluliselt madalam kui rasvunud isikutel ning seega võib normaalne kehakaal osaliselt leevendada kõrget geneetilist riski II tüüpi diabeedi tekkeks (48). Seega on rahvatervise seisukohast kasulikum sekkuda kõrgema geneetilise riskiga isikute elustiili. Han *et al* (47) aga kirjeldas, et tervislik ja tasakaalustatud eluviis võib oluliselt muuta diabeedi tekkeriski sõltumata geneetilisest riskiprofiilist, mis viitab sellele, et elustiili muutmise eelised kehtivad nii madala kui ka kõrge geneetilise riskiga isikute puhul.

Li ja kaasautorid (71) uurisid T2D polügeense riski seost metformiini ja sulfonüüluurea ravivastusega. Nad leidsid, et kõrgema PRSi-ga isikute ravivastus sulfonüüluurea preparaatidele oli parem ning reaktsioon tugevam. Aasta jooksul oli märgata suuremat vere glükoosisisalduse (HbA1c) langust – erinevus kõrge ja madala PRSi rühmade vahel oli 0,27%. Nad kirjeldasid, et SU-preparaadid stimuleerivad insuliini sekretsiooni β -rakkudes ning kõrgema T2D geneetilise riskiga isikute β -rakud võivad olla enam sensibiliseerinud ehk tundlikuks muutunud, mille tulemusel esineb ravimile rõhutatud reaktsioon. (71)

Antud töö kirjutamise ajal avaldasid Ashenhurst ja kaasautorid (2022) (72) teadaolevalt kõige esimese artikli meie uuringule sarnasel teemal. Nad leidsid, et kõrgema PRSi-ga isikute T2D algas 7,8 aastat varem (keskmine vanus 45,2 aastat) võrreldes madalama T2D PRSi-ga isikutega (keskmine 53,0 aastat). Samuti leiti seoseid PRSi ja haiguse progresseerumise vahel – kõrgema PRSi-ga isikutel oli kõrgem šanss (*OR*, ingl *odds ratio*, šansside suhe) alustada insuliinraviga (*OR* = 1,14, 95% *CI* 1,09–1,19, $p < 0,0018$), kuid metformiinravis statistiliselt olulisi erinevusi ei esinenud (*OR* = 1,05, 95% *CI* 0,99–1,11, $p = 0,09$). Lisaks seostasid nad kõrgemat PRSi suurema šansiga diabeetilise neuropaatia tekkeks (*OR* = 1,10, 95% *CI* 1,04–1,16, $p < 0,0018$). (72)

Polügeensed riskiskoorid on näidanud kasulikkust ka I tüüpi diabeedi (T1D) varase alguse eristamisel monogeensetest diabeedivormidest (MODY; neonataalne diabeet, monogeenne autoimmuune diabeet), mis tavaliselt saavad alguse lapsepõlves (73, 74).

Meile teadaolevalt on varem avaldatud ainult üks artikkel (72), kus on käsitletud T2D PRSi mõju ravimikasutusele ning seeläbi ka haiguskulule. Me oletame, et kõrgema T2D polügeense riskiskooriga isikud haigestuvad varem, nende haigus areneb kiiremini ning seetõttu vajavad nad ka enam farmakoloogilist ravi. Uurimistöös leitud tulemusi saab kasutada edaspidiste teadusuuringute teostamiseks ning personaalmeditsiini arendamiseks. Tulemused aitavad

täpsemalt prognoosida T2D kulgu erineva geneetilise riskiga inimestel ja on seetõttu olulise tervisepoliitilise tähendusega.

3. Eesmärgid

Magistritöö eesmärgiks oli hinnata II tüüpi diabeedi polügeense riskiskoori (PRS) mõju diabeedi tekkele, haiguse kulule ja ravimikasutusele. Uuringu sihtrühmaks oli uuringuperioodil II tüüpi diabeedi diagnoosi saanud geenidoonorid.

Magistritöö alaeesmärgid olid:

1. kirjeldada II tüüpi diabeedi PRSi võimalikku mõju haiguse algusele ja mõju teistele riskifaktoritele;
2. hinnata II tüüpi diabeedi PRSi mõju erinevate suukaudsete (biguaniid, DPP-4 inhibiitor, SGLT-2 inhibiitor, sulfonüüluurea) ning süstitavate (GLP-1 agonist, erinevad insuliinid) diabeediravimite kasutamisele;
3. hinnata II tüüpi diabeedi PRSi seost ravi summaarse intensiivsusega (kasutatav ravimite arv).

4. Materjal ja metoodika

Tegemist oli retrospektiivse kohortuuringuga, mille kaasamiskriteeriumiks oli II tüüpi diabeedi diagnoos ning polügeense riskiskoori olemasolu. Uuring viidi läbi 2020. aasta veebruarist kuni 2021. aasta maini. Uuringu läbiviimiseks on saadud nõusolek Eesti bioetika ja inimuuringute nõukogult (EBIN otsus nr 1.1-12/2343).

4.1. Andmekogu

Uurimistöös kasutatavad andmed pärinevad Tartu Ülikooli Eesti geenivaramu (EGV) loodud riiklikust biopangast. Eesti geenivaramu geenidoonorite geeniandeid on kogutud alates 2002. aastast. Geenivaramuga on liitunud enam kui 200 000 geenidoonorit, mis moodustab umbes 20% Eesti täisealisest elanikkonnast. 2018. ja 2019. aastal liitus EGVga kõige enam doonoreid, ~ 150 000 geenidoonorit. (75)

Kõik geenidoonorid täitsid EGVga liitumisel küsimustiku tervisliku seisundi, elustiili ja toitumise kohta. Geenivaramu andmeid on täiendatud teistest tervisega seotud andmekogudest ja riiklikest registritest – Eesti Haigekassa (edaspidi haigekassa või EHK), retseptikeskus ja TEHIK. (75)

Samuti allkirjastasid kõik geenidoonorid EGVga liitumisel informeeritud nõusoleku vormi, mis võimaldab läbi viia erinevaid teadusuuringuid geenidoonorite pseudonüümitud tervise ja genoomi andmetega. EGV andmetega läbi viidavaid teadustöid reguleerib Eesti inimgeeniuringute seadus (IGUS) ning kõik uuringud peavad olema kooskõlastatud Eesti bioetika ja inimuuringute nõukoguga (EBIN). (75)

4.2. Valim

Uuringu valimi moodustasid II tüüpi diabeedi diagnoosiga (RHK-10 kood E11*) geenidoonorid. EGV andmebaasist väljastati kõik 14 751 T2D diagnoosiga indiviidi andmed pseudonüümitud kujul väljastuskoodiga, mis ei võimalda geenidoonori isiku tuvastamist. Väljastatud andmed koosnesid II tüüpi diabeedi diagnoosiga geenidoonorite polügeensest riskiskoorist (PRS), uuritavat kirjeldavatest andmetest (sugu, sünni- ja surma-aasta, pikkus ja kaal, kehamassiindeks, suitsetamise staatus ja haridustase), diagnoosiga seotud andmetest (diagnoosi saamise aeg, kaasuvad haigused) ning diagnoosiga seotud ravimiretseptide (ATC klass A10*) andmetest.

Haigekassa andmed on kättesaadaval kujul alates 2005. aastast, mistõttu on enne 2005. aastat haigestunud geenidoonorite ravimikasutuse andmed ebatäpsed ja mis võivad

uurimistulemusi mõjutada. Seetõttu jagati uuritavad haigestumise alusel kaheks – kuni 2005. aastani haigestunud ja alates 2006. aastast haigestunud.

Uuringu valimisse jäid geenidoonorid, kellel oli diagnoositud T2D (RHK-10 kood E11*) alates aastast 2006 ehk nende esimene diabeediravimi retsept väljastati 2006. aastal ning 2005. aastal neile diagnoosiga seotud retsepte ei väljastatud. Analüüsi kaasati isikud, kes olid haigestunud aastatel 2006–2021, kes olid välja ostnud (staatusega realiseeritud) diabeediravimi (ATC klass A10*) alates 2006. aastast, kes olid 20-aastased või vanemad, kelle diabeedi diagnoos oli tervisega seotud andmekogudes kajastatud rohkem kui ühe korra, kellel oli EGV teadlaste poolt välja arvutatud polügeenne riskiskoor (PRS) ning keda ei kasutatud T2D PRS'ide arendamisel. Uuringust jäeti välja alates diabeedi diagnoosi saamisest ainult insuliini tarvitanud ja alla 20-aastased isikud, et vältida T1D juhtude sattumist valimisse. Pärast korrekture jäi valimisse 7683 indiviidi.

4.3. Töös kasutatud andmed/tunnused

Lõplikku valimisse arvati pärast korrekture 7683 EGV andmebaasist väljastatud geenidoonori pseudonüümitud andmed. Statistilises analüüsis kasutatud andmed: polügeenne riskiskoor (PRS), sugu, sünniaasta, surmaaasta, II tüüpi diabeedi diagnoosi saamise aasta ja kuu, kehamassiindeks, suitsetamise staatus, haridustase ning diagnoosiga seotud ravimite (ATC klass A10*) andmed.

Keskne ehk sõltuv tunnus oli PRS. PRS'id olid välja arvutatud populatsioonipõhiselt EGV teadlaste poolt (20). Populatsioonipõhiste PRS protsentiilide põhjal jaotati T2D valim protsentiilidesse: < 20%, 20–80%, 80–90%, 90–100% ehk kõrgeim 10%.

Diabeedidiagnoosi saamise aeg oli esimese E11* diagnoosi saamise kuupäev, esimese A10* retsepti kuupäev või geenidoonori ankeedis eneseraporteeritud diabeeti haigestumise aeg vastavalt sellele, milline sündmus oli esimene.

Uuritava vanus diagnoosi saamisel leiti sünniaja ja esmase diagnoosi saamise kuupäeva alusel ning rühmitati 10-aastastesse vanuserühmadesse (20–29, 30–39, 40–49, 50–59, 60–69, 70–79 aastat, 80 aastat ja vanemad).

Geenidoonorite aastatel 2006–2021 välja ostetud ravimid jagati toimeaine anatoomilis-terapeutilis-keemilise klassifikatsiooni koodi (ATC koodi) järgi: biguaniidid A10BA, sulfonüüluurea derivaadid A10BB, alfaglükosidaasi inhibiitorid A10BF, tiasolidiindioonid A10BG, DPP-4 inhibiitorid A10BH, GLP-1 analoogid A10BJ, SGLT2 inhibiitorid A10BK, lühitoimeline insuliin A10AB, seguinsuliinid A10AD, pikatoimeline insuliin A10AE (39). Uuritavate realiseeritud esmase diabeediretsepti aeg leiti ATC koodi tasandi esmase retsepti

välja ostmise kuupäeva järgi. Retseptide arv uuritava kohta arvutati vastavalt realiseeritud retseptide arvu järgi jälgimisaasta kohta.

Uuritava jälgimisaja alguse kuupäevaks oli II tüüpi diabeedi diagnoosi saamise kuupäev ning uuringu lõpuks 01.10.2021 a. või uuritava surmaaasta viimane kuupäev (kuna täpne surmakuupäev polnud teada). Jälgimisperioodi pikkus leiti uuringu lõpukuupäeva ja alguskuupäeva vahena ning seda kasutati diabeedi staaži ning ravimikasutuse kirjeldamiseks.

Suitsetamise staatus oli registreeritud geenivaramuga liitumisel ja jagatud järgmiselt: praegune, endine, mitte kunagi suitsetanud ja teadmata.

Kõrgeimad lõpetatud haridustasemed olid samuti kirja pandud EGVga liitumisel ja jagatud järgmiselt: alusharidus (koolieelne haridus) või alghariduseta, algharidus, põhiharidus, kutseharidus põhihariduse baasil, üldkeskharidus või kutsekeskharidus (sh keskeri- või tehnikumiharidus põhihariduse baasil), kutseõpe keskhariduse baasil, bakalaureus või sellega võrdsustatud haridus (rakendus- ja kutsekõrgharidus, diplomiõpe), magister või sellega võrdsustatud haridus.

Kehamassiindeksid (KMI) oli arvutatud EGV poolt kehakaalu ning pikkuse abil ($\text{kg} / \text{pikkus (m)}^2$). KMI grupeeriti vastavalt WHO KMI standardite järgi (76): alakaal ($< 18,5 \text{ kg/m}^2$), normaalkaal ($18,5\text{--}24,9 \text{ kg/m}^2$), ülekaal ($25,0\text{--}29,9 \text{ kg/m}^2$), rasvumine ($30,0\text{--}34,9 \text{ kg/m}^2$), tugev rasvumine ($35,0\text{--}39,9 \text{ kg/m}^2$) ning tervisele ohtlik rasvumine ($\geq 40,0 \text{ kg/m}^2$).

Uuringus käsitleti kaasuva haigusena hüpertensiooni (RHK-10 I10*).

4.4. Andmeanalüüs

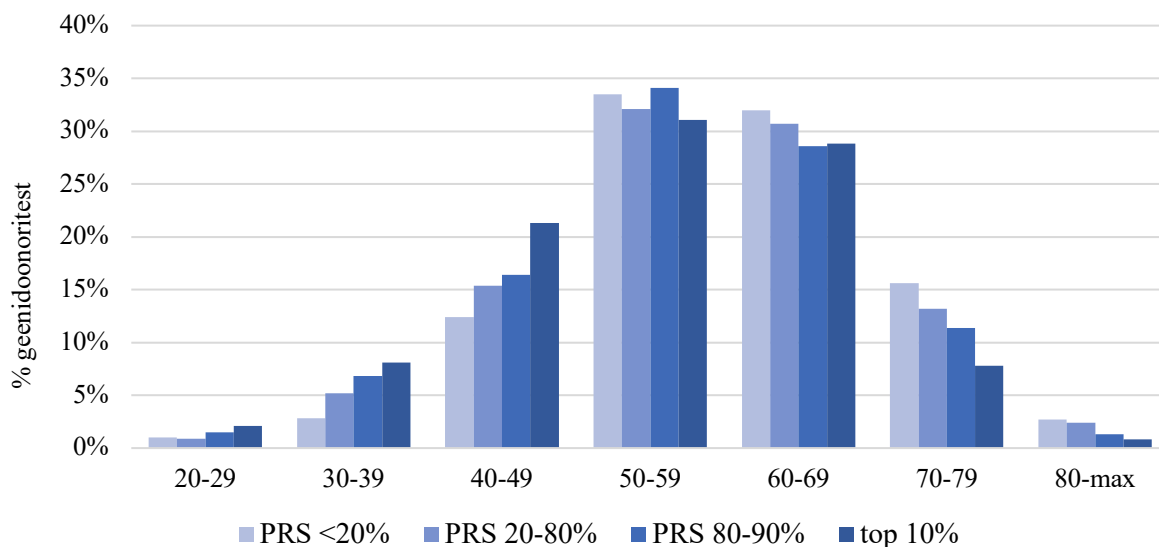
Statistiline analüüs viidi läbi Stata 14.2 statistikaprogrammis. Valimi kirjeldamiseks PRS protsentiilides kasutati sagedusi ja protsente, pidevaid tunnuseid kirjeldati keskmistega koos standardhällbega (*SD, standard deviation*). Statistiliselt oluliste seoste leidmiseks kasutati hii-ruut testi või Kruskal-Wallise testi ning seoste leidmiseks erinevate rühmade vahel kasutati Anova dispersioonanalüüsi bonferroni parandusega. Aega haigestumisest ravimi võtmiseni kirjeldati mediaani ja kvartiilide abil. Ravimitarvitamise tõenäosust ajas kirjeldati Kaplan-Meieri kõverate abil, kus esitati ravimivõtjate osakaal igal ajahetkel tingimusel, et isik oli jälgimise all olnud vähemalt vastava ajani. Ravimite võtmise suhtelisi erinevusi ajas PRS rühmade vahel hinnati Cox'i proportsionaalsete riskide mudelitega. Kõik mudelid kohandati vanusele, soole, KMI, suitsetamise staatusele ning hüpertooniale. Tulemused esitati riskitiheduse suhete (*HR, hazard ratio*), 95% usaldusintervall (*95% CI*) abil. Statistiliselt oluliseks loeti p-väärtusi, mis oli $< 0,05$.

5. Tulemused

5.1. Valimi kirjeldus

Magistritöö valim koosnes 7683 geenidoonorist, kellel oli diagnoositud II tüüpi diabeet. Valim jagunes nelja uuringurühma populatsioonipõhiste PRS protsentiilide järgi: madala riskiga ehk PRS 0–20% (11,0%, $n = 846$), keskmise riskiga ehk PRS 20–80% (57,2%, $n = 4395$), kõrge riskiga ehk PRS 80–90% (14,5%, $n = 1116$) ning väga kõrge riskiga ehk PRS 90–100% (17,3%, $n = 1326$). Üle poole uuritavatest moodustasid naised (61,5%), suurim naiste osakaal oli väga kõrge geneetilise riskiga rühmas. Surmasid esines enim madala riskiga rühmas (8,6%), kus ka keskmine vanus oli kõrgeim. Valimi kirjeldus on esitatud tabelis 2 ja lisa 1.

Joonisel 2 on visualiseeritud vaatlusaluste vanuseline jaotus PRSide järgi (täpne numbriline jaotus esitatud lisa 1). Uuritavate esmane vanus diagnoosi saamisel oli keskmiselt 57,4 aastat, kusjuures kõige kõrgema PRSiga isikute keskmine vanus T2D diagnoosi saamisel oli teistest mõnevõrra madalam (54,9 aastat). Madala (PRS < 20%) ja keskmise (PRS 20–80%) riskiga isikute keskmine vanus ei erinenud ($p = 1,00$), kuid keskmise ja kõrgeima PRSiga isikute vanuseline jaotus oli statistiliselt erinev ($p < 0,001$). Jooniselt on näha selgelt vanuse ja PRSi seos ($p < 0,001$). Kõrgema PRSiga isikud haigestuvad võrreldes madalama PRSiga isikutest varem ning vanuse tõustes tõuseb madalama PRSiga haigestumise osakaal. Ligi kolmandik vaatlusalustest kuulub 50–59aastaste vanuserühma.



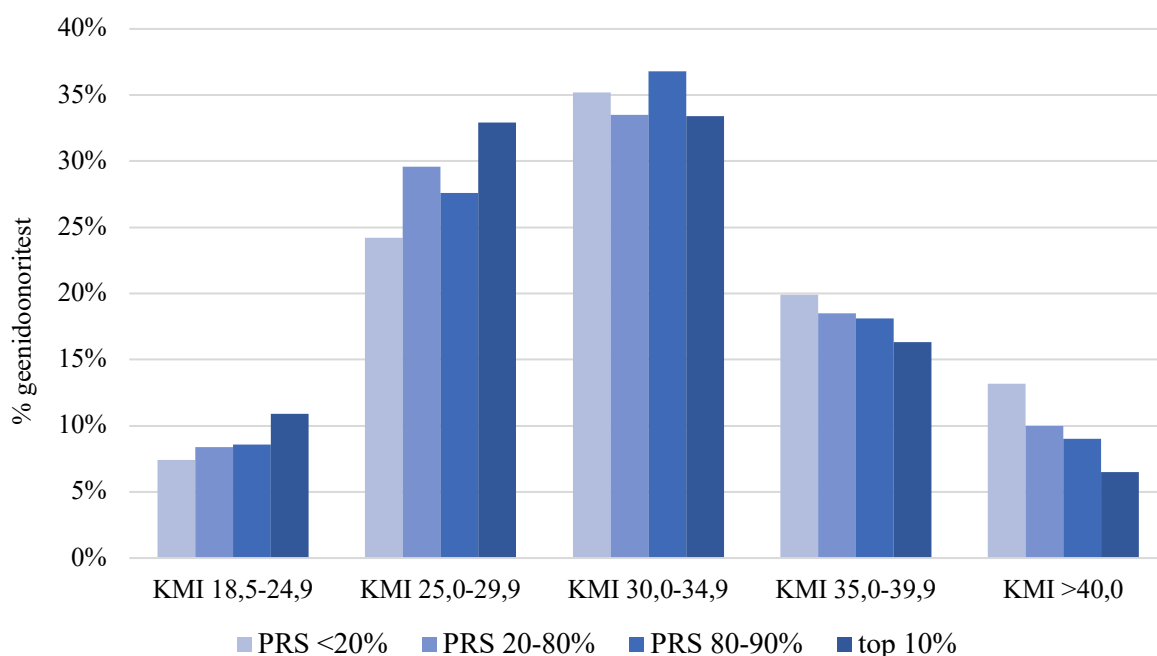
Joonis 2. Aastatel 2006–2021 teist tüüpi diabeeti haigestunud geenidoonorite esmase haigestumise vanuseline jaotus (%) PRSi protsentiilide lõikes geenivaramuga liitumisel. Andmed pärinevad Eesti geenivaramust.

Tabel 2. Valimit kirjeldav tabel, andmed Eesti geenivaramust 2006–2021

Tunnused		Kokku	PRS < 20%	PRS 20–80%	PRS 80–90%	PRS 90–100%	p-väärtus
Uuritavad (n, %)		7 683	846 (11,0)	4395 (57,2)	1116 (14,5)	1326 (17,3)	
Sugu (n, %)							0,301
	mees	2962 (38,5)	339 (40,1)	1714 (39,0)	425 (38,1)	484 (36,5)	
	naine	4721 (61,5)	507 (59,9)	2681 (61,0)	691 (61,9)	842 (63,5)	
Vanus esmase diagnoosi saamisel (mean, SD)		57,4 (11,5)	59,5 (11,0)	58,0 (11,4)	56,5 (11,4)	54,9 (11,6)	< 0,001
Kaal kg (mean, SD)		92,1 (19,5)	94,6 (20,5)	92,2 (19,6)	92,5 (19,2)	89,9 (18,4)	< 0,001
	mees (mean, %)	100,4 (19,2)	102,8 (21,5)	100,4 (19,6)	101,0 (17,0)	98,4 (17,9)	
	naine (mean, %)	87,0 (17,8)	89,0 (17,7)	87,1 (17,8)	87,2 (18,7)	85,0 (16,8)	
Pikkus cm (mean, SD)		169,0 (9,5)	168,8 (9,3)	168,9 (9,5)	169,0 (9,7)	169,2 (9,5)	0,590
KMI (mean, SD)		32,2 (5,9)	33,1 (6,2)	32,3 (6,0)	32,3 (5,8)	31,3 (5,4)	< 0,001
Haridustase (n, %)							0,472
	alusharidus	7 (0,1)	1 (0,2)	5 (0,2)	1 (0,1)	0 (0,0)	
	algharidus	93 (1,8)	10 (1,8)	64 (2,2)	10 (1,3)	9 (1,1)	
	põhiharidus	602 (11,8)	77 (13,5)	339 (11,6)	93 (12,3)	93 (11,0)	
	kutseõpe põhihariduse põhjal	16 (0,3)	2 (0,4)	8 (0,3)	1 (0,1)	5 (0,6)	
	üldkeskharidus	1138 (22,3)	133 (23,3)	648 (22,2)	151 (19,9)	206 (24,4)	
	kutseõpe keskhariduse põhjal	1765 (34,7)	179 (31,4)	1028 (35,2)	274 (36,1)	284 (33,6)	
	bakalaureus	1269 (24,9)	144 (25,3)	711 (24,4)	202 (26,6)	212 (25,1)	
	magister	204 (4,0)	24 (4,2)	116 (4,0)	28 (3,7)	36 (4,3)	
Suitsetamise staatus (n, %)							0,142
	mitte kunagi	3579 (49,9)	412 (51,8)	2037 (49,7)	527 (50,2)	603 (48,9)	
	endine	2158 (39,1)	239 (30,1)	1225 (29,9)	337 (32,1)	357 (29,0)	
	praegune	1401 (19,5)	143 (18,0)	816 (19,9)	178 (17,0)	264 (21,4)	
	teadmata	35 (0,5)	1 (0,1)	19 (0,5)	7 (0,7)	8 (0,7)	
Surm (n, %)		486 (6,3)	73 (8,6)	290 (6,6)	54 (4,8)	69 (5,2)	0,002
Hüpertooniatõbi I10 (n, %)		5837 (76,0)	651 (77,0)	3393 (77,2)	845 (75,7)	948 (71,5)	< 0,001

PRS% – PRS populatsioonipõhised protsentiilid, haridustase – kõrgeim lõpetatud haridus

Uuringu all olevate T2D haigestunud geenidoonorite keskmine kehamassiindeks (KMI) oli 32,2 kg/m², mis KMI standardite järgi on rasvumine. Ülekaaluliste (KMI 25–29,9 kg/m²) osakaal oli kõrgeim väga kõrge T2D geneetilise riskiga uuritavate seas (32,9%). Kolmandik vaatlusalustest oli rasvunud (34,1%), kõige enam rasvunud oli kõrge geneetilise riskiga (PRS 80–90%) isikute seas. Tugevat rasvumist (19,9%) ning tervisele ohtlikku rasvumist (13,2%) esines ülekaalukalt madala riskiga rühmas. Väga kõrge PRSiga isikute keskmine KMI oli võrreldes teiste rühmadega statistiliselt erinev ($p < 0,001$). Teiste PRS rühmade keskmine KMI vahel statistilist erinevust ei esinenud. Joonist vaadates selgub, et kõrgema PRSiga isikute KMI oli madalam võrreldes madalama PRSiga isikutega ning suurema KMIga isikute seas oli madalam PRS ülekaalus ($p < 0,001$). Uuritavate KMI jaotus PRS protsentiilide järgi on esitatud joonises 3 ja täpne jaotus on esitatud tabelina lisa (lisa 1).



Joonis 3. Aastatel 2006–2021 teist tüüpi diabeeti haigestunud geenidoonorite kehamassindeksi (KMI) jaotus (%) PRSi protsentiilide lõikes geenivaramuga liitumisel. Andmed pärinevad Eesti geenivaramust.

5.2. Ravimikasutus

Tabelis 3 on välja toodud väljaastetud retseptide arv, erinevate toimeainete kasutus ning toimeainete saamise aeg.

Uuritavate jälgimisperioodi mediaan alates uuringusse sisenemisest kuni uuringu lõpuni oli 104 kuud, kõige pikem jälgimisaeg oli 188,6 kuud, kõige lühem 0,01 kuud. Jälgimisperioodi jooksul realiseeritud T2D diagnoosiga seotud retseptide mediaanarv oli 4,3 retsepti isiku kohta aastas. Diabeediravimeid isiku kohta aastas osteti enim välja kõrge (mediaan 4,5) ja väga kõrge (mediaan 4,5) PRSiga uuritavate rühmas.

Tabel 3. Aastatel 2006–2021 II tüüpi diabeeti haigestunud geenidoonorite ravimikasutust kirjeldav tabel polügeense riskiskoori protsentiilide järgi, andmed Eesti geenivaramust

	Kokku	PRS < 20%	PRS 20–80%	PRS 80–90%	PRS 90–100%
Uuritavad (n, %)	7 683	846 (11,0)	4395 (57,2)	1116 (14,5)	1326 (17,3)
Jälgimisperiood kuudes	104,0	100,5	103,3	103,9	108,4
(median, Q1; Q3)	(60,5; 146,5)	(55,6; 140,1)	(60,7; 146)	(59,8; 148,5)	(54; 150,9)
Väljaostetud retseptide arv aastas (median, Q1; Q3)	4,3 (2,1; 6,3)	3,7 (1,7; 5,7)	4,2 (2,1; 6,2)	4,5 (2,4; 6,6)	4,5 (2,2; 6,8)
Väljaostetud toimeained (n, %)					
Biguaaniid	7491 (97,5)	815 (96,3)	4278 (97,3)	1096 (98,2)	1302 (98,2)
Alfa-glükosidaasi inhibiitor	3 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,0)	1 (0,0)	0 (0,0)
DPP-4 inhibiitor	1950 (25,4)	177 (20,9)	1098 (25,0)	285 (25,5)	390 (29,4)
SGLT-2 inhibiitor	1452 (18,9)	138 (16,3)	793 (18,0)	215 (19,3)	306 (23,1)
Sulfonüüluurea	2569 (33,4)	255 (30,1)	1429 (32,5)	392 (35,1)	493 (37,2)
Tiasolidiindioonid	99 (1,3)	7 (0,8)	57 (1,3)	16 (1,4)	19 (1,4)
GLP-1 agonist	621 (8,1)	53 (6,3)	344 (7,8)	108 (9,7)	116 (8,7)
Pikatoimeline insuliin	792 (10,3)	84 (9,9)	433 (9,9)	119 (10,7)	156 (11,8)
Lühitoimeline insuliin	441 (5,7)	46 (5,4)	247 (5,6)	71 (6,4)	77 (5,8)
Seguinsuliin	53 (0,7)	5 (0,6)	33 (0,8)	8 (0,7)	7 (0,5)
Ravimi saamise aeg T2D diagnoosist kuudes (median)					
Biguaaniid	0,36	0,43	0,36	0,39	0,33
Alfa-glükosidaasi inhibiitor	144,1	.	106,7	.	.
DPP-4 inhibiitor	52,0	50,8	50,0	58,0	53,4
SGLT-2 inhibiitor	83,7	89,1	82,3	75,5	89,0
Sulfonüüluurea	18,2	13,6	18,1	18,5	24,4
Tiasolidiindioonid	34,1	58,1	29,1	38,5	33,1
GLP-1 agonist	89,8	87,3	91,9	88,9	88,8
Pikatoimeline insuliin	38,0	25,8	37,1	46,7	44,6
Lühitoimeline insuliin	29,0	24,1	27,0	23,7	51,0
Seguinsuliin	38,1	24,5	44,9	35,7	38,1

PRS% – PRS populatsioonipõhised protsentiilid

Biguaniide tarvitas 97,5% valimist ning preparaadi saamise mediaanaeg T2D diagnoosi saamisest oli 0,36 kuud. Kõrge PRSiga isikud tarvitasid võrreldes teiste rühmadega sagedamini suukaudseid ravimipreparaate – DPP4-inhibiitoreid (29,4%), SGLT-2 inhibiitoreid (23,1%) ja sulfonüüluurea preparaate (37,2%). Uuritavatest 10,3% tarvitas pikatoimelist insuliini, mida hakati tarvitama ~ 38 kuud peale diagnoosimist. Kõige sagedamini tarvitasid pika- ja lühitoimelist insuliini kõrgematesse PRSi rühmadesse (PRS 80–90% ja 90–100%) kuuluvad isikud, kuid insuliinraviga alustasid kõige varem madalasse T2D PRSi rühma kuuluvad geenidoonorid – pikatoimelise insuliini mediaanaeg 25,8 kuud, lühitoimelise 24,1 kuud, mis oli peaaegu 2 aastat varem kui kõrgeimas PRSi rühmas.

Uuritavatest 49,2% tarvitas lisaks teist ravimipreparaati (tabel 4). Teise ravimipreparaadi tarvitamises oli märgata kasutamise tõusu PRSide tõustes – kõrge geneetilise riskiga isikutest tarvitas 53,8% teist ravimipreparaati, mis oli võrreldes madala PRSiga (42,6%) 11,2% võrra kõrgem. Teise preparaadi tarvitamise mediaanaeg alates biguaniidide tarvitamisest oli 22,9 kuud. Kõige varem alustasid teise preparaadi tarvitamisega 0–20% PRSiga isikud (mediaanaeg 18,3 kuud).

Kolmanda preparaadini oli jõudnud 23,3% ning neljanda preparaadini 10,0% uuritavatest. Märgata oli 3. ja 4. preparaadi kasutajate hulga tõusu PRSide lõikes. Kõige enam tarvitasid kolmandat ja neljandat preparaati kõige kõrgema diabeediriskiga geenidoonorid (vastavalt 28,4% ja 12,0%). Kolmanda ja neljanda ravimi tarvitamiseni jõudsid aga kõige kiiremini vastavalt keskmise PRSiga isikud (mediaan 50,4 ja 87,4 kuud biguaniididest) ning 80–90% PRSiga isikud (mediaan 54,5 ja 85,9 kuud).

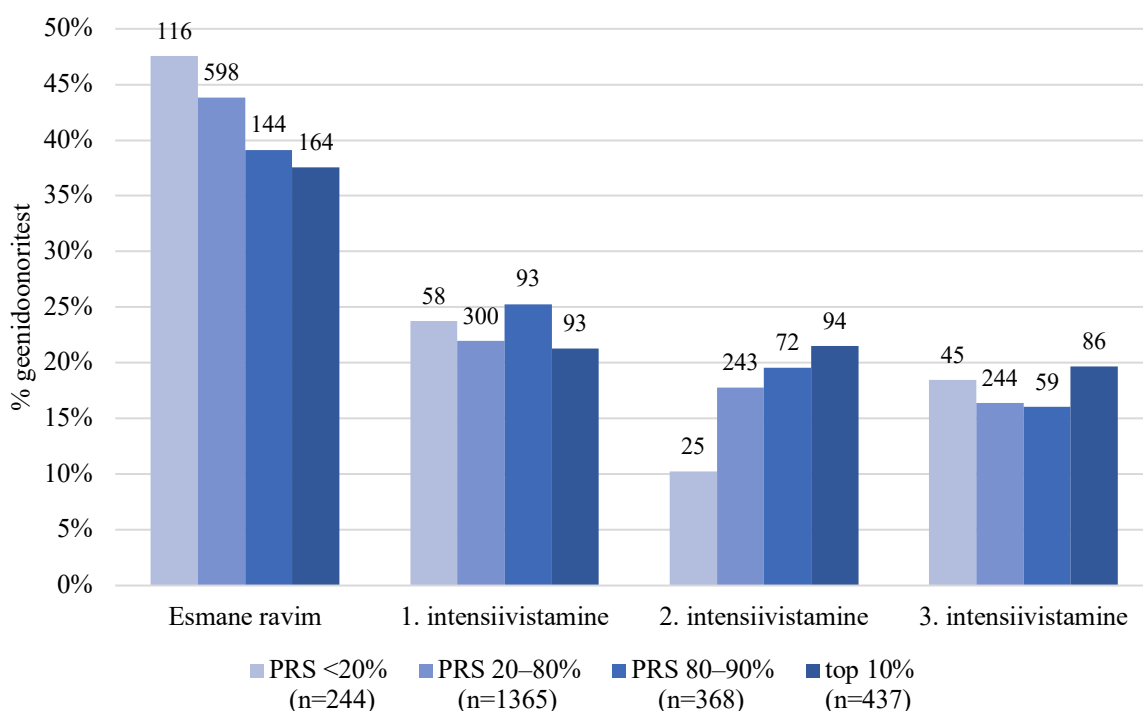
Tabel 4. Aastatel 2006–2021 II tüüpi diabeeti haigestunud geenidoonorite teise, kolmanda ja neljanda preparaadi kasutust kirjeldav tabel polügeense riskiskoori protsentiilide järgi, andmed Eesti geenivaramust

	Kokku	PRS < 20%	PRS 20–80%	PRS 80–90%	PRS 90–100%
Uuritavad	7 683	846 (11,0)	4395 (57,2)	1116 (14,5)	1326 (17,3)
Väljaostetud teine preparaat (n, %)	3777 (49,2)	360 (42,6)	2131 (48,5)	573 (51,3)	713 (53,8)
Preparaadi saamise aeg biguaniididest kuudes (<i>median</i>)	22,9	18,3	23,0	22,4	24,9
Väljaostetud kolmas preparaat (n, %)	1789 (23,3)	163 (19,3)	980 (22,3)	270 (24,2)	376 (28,4)
Preparaadi saamise aeg biguaniididest kuudes (<i>median</i>)	53,4	57,1	50,4	54,5	58,2
Väljostetud neljas preparaat (n, %)	767 (10,0)	67 (7,9)	428 (9,7)	113 (10,1)	159 (12,0)
Preparaadi saamise aeg biguaniididest kuudes (<i>median</i>)	88,8	89,1	87,4	85,9	92,6

PRS% – PRS populatsioonipõhised protsentiilid

5.3. Ravi intensiivistamine

Joonisel 4 on kirjeldatud II tüüpi diabeeti haigestunud geenidoonorite ravi intensiivsust 10 aastat pärast T2D diagnoosi saamist. Vaatluse all oli 2414 uuritavat, kelle jälgimisperiood oli vähemalt 10 aastat. Diabeediravis esines statistiliselt oluline erinevus PRS protsentiilide vahel ($p < 0,001$). 10-aastase vaatlusperioodi jooksul tarvitas ainult biguaaniidi preparaate kõige enam madala PRSiga geenidoonorid (47,5%). Umbes viiendik uuritavatest (22,5%) tarvitas lisaks teist preparaati, 2. või 3. intensiivistamine oli olnud 18,0% ja 17,5% uuritavatest. Kõrgeimas PRS rühmas tarvitas esmast ravimit 37,5%, teise ravimi oli lisaks saanud 21,3% ning vähemalt kolme preparaati tarvitas 21,5% uuritavatest.



Joonis 4. Aastatel 2006–2021 teist tüüpi diabeeti haigestunud geenidoonorite diabeediravi intensiivsuse jaotus (%) PRSi protsentiilide lõikes 10 aasta jooksul esmase T2D diagnoosi saamisest (p -väärtus 0,01). Andmed pärinevad Eesti geenivaramust.

5.4. Ravimikasutuse seosed polügeense riskiga

Tabelis 5 ja joonisel 5 on võrreldud erinevatesse polügeense riskiskoori protsentiilidesse kuuluvate isikute ravimipreparaatide kasutust.

Biguaaniidid

Biguaaniidide tarvitamisel erinevate PRS protsentiilide vahel statistiliselt olulisi seoseid ei esinenud. Kõrgeima PRSiga isikud olid 15-aastase vaatlusperioodi lõpuks alustanud tõenäosusega 99,3% (95% CI 98,6–99,7) biguaaniidide raviga ning madala PRSiga isikud

tõenäosusega 98,3% (95% CI 97,0–99,1), kohandatud riskide suhe (*HR*) ajas kõrgeima ja madalama rühma vahel oli 1,09 (95% CI 0,99–1,20, $p = 0,067$) (joonis 5A, tabel 5).

DPP-4 inhibiitor

DPP-4 inhibiitori kasutus suurenes aja jooksul ja PRSi tõustes. 15-aastase jälgimisperioodi lõpuks oli tinglik tõenäosus DPP-4 inhibiitori preparaati tarvitada madala PRSiga isikutel 35,7% (95% CI 28,9–43,6) ja kõige kõrgema PRSiga isikutel 42,9% (95% CI 38,9–47,1). Risk kõrgeimas rühmas oli ajas 1,32 (95% CI 1,09–1,59, $p = 0,004$) korda suurem kui madalaimas rühmas (joonis 5B, tabel 5).

SGLT-2 inhibiitor

Võrreldes erinevaid PRSide protsente, ilmnes SGLT-2 inhibiitori tarvitamisel PRSide tõustes ravimikasutuse sagenemine. Statistiliselt olulist erinevust ravimikasutusel erinevate PRS protsentiilide vahel ei esinenud, kuid kõrgema PRSiga isikutel oli 1,22 (95% CI 0,98–1,52, $p = 0,074$) korda suurem võimalus alustada SGLT-2 inhibiitori preparaadi raviga võrreldes madalama PRSi rühmadega. Tinglik tõenäosus SGLT-2 inhibiitori preparaati tarvitada 15-aastat pärast uuringu perioodi oli madala PRSiga isikutel 32,9% (95% CI 27,6–38,9) ja kõige kõrgema PRSiga isikutel 41,0% (95% CI 36,7–45,6) (joonis 5C, tabel 5).

Sulfonüüluurea

Kõrgema PRSiga isikutel oli statistiliselt oluliselt 1,18 (95% CI 1,01–1,39, $p = 0,037$) korda kõrgem risk alustada sulfonüüluurea preparaadi tarvitamist (tabel 5). Sarnaselt eelmistele ravimitele, tõusis ka sulfonüüluurea tarvitamine PRSide lõikes. Jälgimisperioodi lõpuks tarvitas 47,8% (95% CI 44,0–51,8) kõrgeima PRSiga isikutest sulfonüüluurea preparaati, kuid madala PRSiga isikutest oli raviga alustanud vaid 37,1% (95% CI 32,8–41,7). Kaplan-Meieri joonisel (joonis 5D) on näha, et ravimi tarvitamine oli algusaastatel kõikides PRS rühmades sarnane, kuid aja jooksul tõusis kõrgemate PRS näitajatega isikute ravimikasutus.

GLP-1 agonistid

Preparaadi tarvitamisel esines kõige suurem erinevus kõrge PRS (PRS 80–90%) ning madala PRSga isikute vahel – riskide erinevus oli 1,37 korda (95% CI 0,97–1,93, $p = 0,071$). 15 aastat pärast diabeedi diagnoosi saamist oli vastava preparaadiga ravi alustanud 12,9% (95% CI 9,4–17,5) tõenäosusega madala riskiga isikud, 18,8% (95% CI 15,1–23,1) tõenäosusega kõrge riskiga isikud ning 17,0% (95% CI 13,9–20,8) tõenäosusega kõige kõrgema PRSiga isikud (joonis 5E, tabel 5).

Pika- ja lühitoimeline insuliin

Nii pika- ja lühitoimelise insuliini ning seguinsuliini tarvitamisel statistiliselt olulisi seoseid ei esinenud. Jälgimisperioodi lõpuks tarvitasid kõrgema PRSiga isikud 17,5% (95% CI 14,6–20,9) tõenäosusega pikatoimelist insuliini ning madala PRSiga isikud 14,7% (95% CI 11,5–18,6) tõenäosusega ja lühitoimelist insuliini vastavalt 9,1% (95% CI 7,0–11,9) ning 7,8% (95% CI 5,7–10,8) tõenäosusega (joonis 5F-5G, tabel 5).

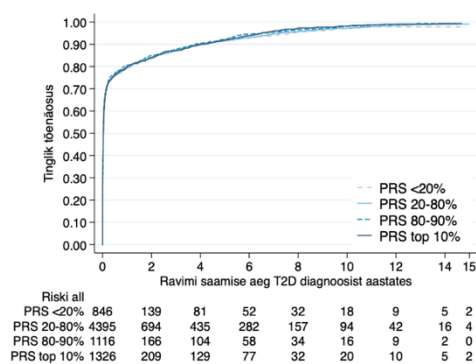
Tabel 5. Aastatel 2006–2021 II tüüpi diabeeti haigestunud geenidoonorite ravimikasutuse võrdlus polügeense riskiskoori protsentiilide järgi, esitatud erinevad diabeediravimite toimeainete klassid, andmed Eesti geenivaramust

Ravimi toimeaine	PRS	<i>n</i>	<i>HR</i> *	95% <i>CI</i>	p-väärtus
Biguaniid	PRS < 20%	815	1		
	PRS 20–80%	4278	1,04	0,96–1,12	0,345
	PRS 80–90%	1096	1,05	0,95–1,16	0,312
	PRS 90–100%	1302	1,09	0,99–1,20	0,067
DPP-4 inhibiitor	PRS < 20%	177	1		
	PRS 20–80%	1098	1,18	1,00–1,40	0,048
	PRS 80–90%	285	1,20	0,98–1,46	0,075
	PRS 90–100%	390	1,32	1,09–1,59	0,004
SGLT-2 inhibiitor	PRS < 20%	138	1		
	PRS 20–80%	793	0,97	0,80–1,18	0,781
	PRS 80–90%	215	1,03	0,82–1,29	0,802
	PRS 90–100%	306	1,22	0,98–1,52	0,074
Sulfonüüluurea	PRS < 20%	255	1		
	PRS 20–80%	1429	1,05	0,91–1,20	0,520
	PRS 80–90%	392	1,14	0,96–1,34	0,125
	PRS 90–100%	493	1,18	1,01–1,39	0,037
GLP-1 agonist	PRS < 20%	53	1		
	PRS 20–80%	344	1,15	0,85–1,56	0,354
	PRS 80–90%	108	1,37	0,97–1,93	0,071
	PRS 90–100%	116	1,22	0,87–1,72	0,254
Pikatoimeline insuliin	PRS < 20%	84	1		
	PRS 20–80%	433	0,86	0,68–1,10	0,241
	PRS 80–90%	119	0,86	0,64–1,15	0,319
	PRS 90–100%	156	0,82	0,62–1,10	0,166
Lühitoimeline insuliin	PRS < 20%	46	1		
	PRS 20–80%	247	0,88	0,63–1,22	0,434
	PRS 80–90%	71	0,96	0,66–1,41	0,848
	PRS 90–100%	77	0,70	0,48–1,03	0,069

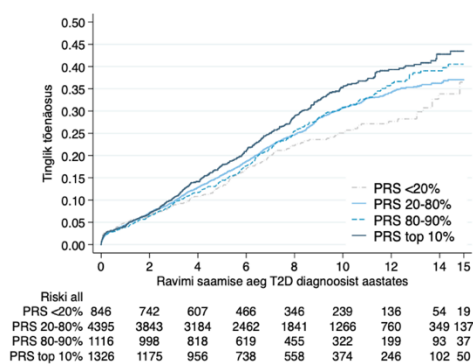
* kohandatud vanusele, soole, KMI, suitsetamise staatusele ning hüpertooniale

Rasvaselt/paksult on märgitud statistiliselt olulised seosed

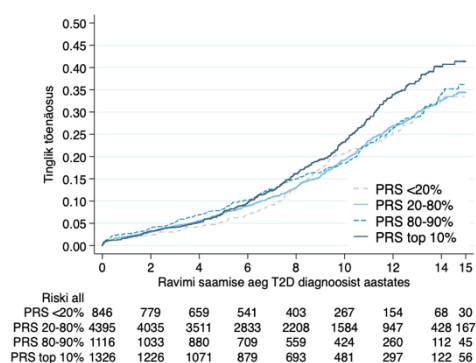
A. Biguaniidid



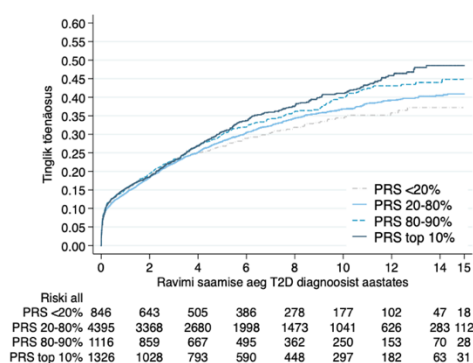
B. DPP-4 inhibiitor



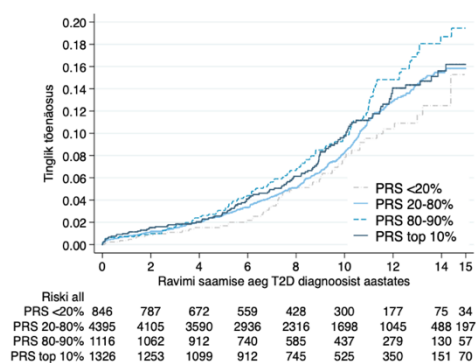
C. SGLT-2 inhibiitor



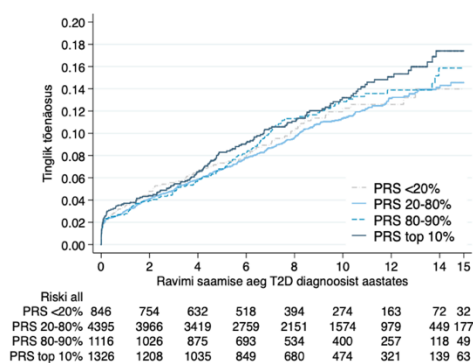
D. Sulfonüüluurea



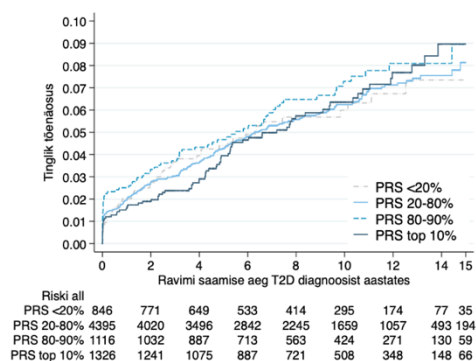
E. GLP-1 agonist



F. Pikatoimeline insuliin



G. Lühitoimeline insuliin



Joonis 5. Kaplan-Meieri joonised ravimikasutuse tõenäosusele alates T2D diagnoosi saamisest polügeense riskiskoori protsentilide järgi aastast. Andmed pärinevad Eesti geenivaramust 2006–2021.

Teise preparaadi tarvitamine

Teise preparaadi tarvitamisel erinevate PRS protsentiilide vahel esinesid statistiliselt olulised seosed (tabel 6). PRSide lõikes tõusis teise ravimipreparaadi tarvitamise risk – keskmise PRS riskiga isikutel oli 1,18 (95% CI 1,03–1,34), kõrge PRSiga isikutel 1,31 (95% CI 1,12–1,52) ja kõige kõrgema PRSiga isikutel oli 1,35 (95% CI 1,16–1,57) korda kõrgem risk alustada teise preparaadi tarvitamist võrreldes madala PRSiga isikutega. Kaplan-Meieri joonisel 6A on näha, et ravimi tarvitamine oli algusaastatel kõikides PRS rühmades sarnane, kuid aja jooksul tõusis kõrgemate PRS näitajatega isikute ravimikasutus. Jälgimisperioodi lõpuks oli teise preparaadi tarvitamist alustanud 67,7% (95% CI 63,0–72,3) kõrgeima PRSiga, kuid madala PRSiga isikutest oli raviga alustanud vaid 50,6% (95% CI 44,7–56,8).

Insuliin

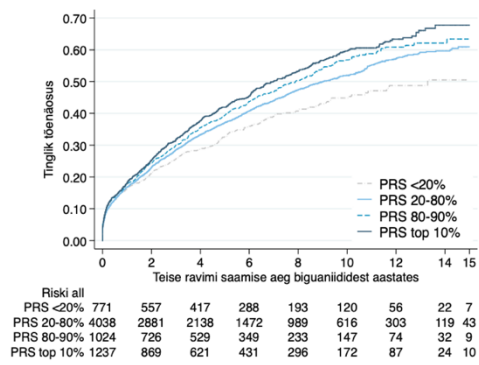
Uuritavate insuliini tarvitamisel statistiliselt olulisi seoseid ei esinenud. Tinglik tõenäosus insuliinraviga alustada 15-aastat pärast uuringu perioodi oli madala PRSiga vaatlusaluste 12,3% (95% CI 10,5–19,2) ja kõige kõrgema PRSiga isikutel 17,1% (95% CI 13,7–21,4) (tabel 6, joonis 6B).

Tabel 6. Aastatel 2006–2021 II tüüpi diabeeti haigestunud geenidoonorite teise preparaadi ning insuliini tarvitamise võrdlus polügeense riskiskoori protsentiilide järgi, andmed Eesti geenivaramust

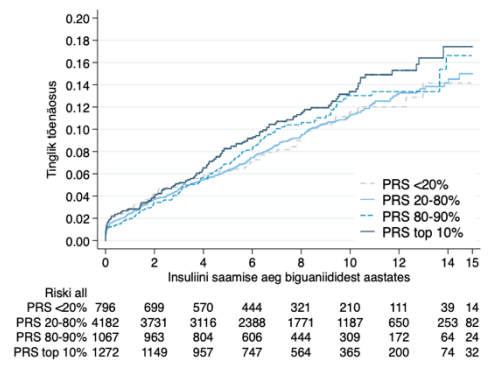
Ravimi toimeaine	<i>n</i>	<i>HR</i> *	95% <i>CI</i>	<i>p</i> -väärtus
Teise preparaadi tarvitamine				
PRS < 20%	360	1		
PRS 20–80%	2131	1,18	1,03–1,34	0,014
PRS 80–90%	573	1,31	1,12–1,52	< 0,001
PRS 90–100%	713	1,35	1,16–1,57	< 0,001
Insuliini tarvitamine				
PRS < 20%	135	1		
PRS 20–80%	713	0,92	0,70–1,21	0,557
PRS 80–90%	198	0,94	0,69–1,30	0,724
PRS 90–100%	240	0,89	0,65–1,21	0,450

* kohandatud vanusele, soole, KMI, suitsetamise staatusele ning hüpertooniale
Rasvaselt/paksult on märgitud statistiliselt olulised seosed

A



B



Joonis 6. Kaplan-Meieri joonis ravimikasutuse tõenäosusele alates biguaniidide saamisest polügeense riskiskoori protsentilide järgi aastast. A – teise preparaadi saamise aeg alates biguaniididest aastates, B – insuliini saamise aeg biguaniididest aastates. Andmed pärinevad Eesti geenivaramust 2006–2021.

6. Arutelu

Teist tüüpi diabeedi levimus on viimastel aastakümnetel olnud tõusutrendis ning hinnanguliselt kasvab diabeedijuhtude arv veelgi (5, 7). WHO on nimetanud diabeeti ka esimeseks mittenakkushaiguse epideemiaks maailmas (10), mistõttu on T2D varajane ennetus ning ravi ülimalt oluline nii rahvatervise kui ka majanduslikus aspektis. Kiirelt arenev personaalmeditsiin aitab kaasa diabeedi varajasele avastamisele, ennetusele ning personaliseeritud ravile (41, 42, 44). Elustiili muutes on võimalik mõjutada haiguse kulgu, lükata edasi haigestumist või vähendada haigestumise riski (77), mistõttu on PRSide uurimisel oluline osa haiguse varajasel avastamisel ning ennetusel.

Varem avaldatud teadusuuringutes on uuritud PRSi seost haigusriskiga, geenide mõju üksikutele ravimitele ning ravivastusele (3, 4, 16, 21, 22, 71, 78). Meie tehtud uurimistöö uuris PRSi mõju ravimikasutusele ning seeläbi ka haiguse kulgemisele. Magistritöö kirjutamise ajal ilmus Ashenhursti ja kolleegide avaldatud uuring, mis käsitles meie uuringule sarnast teemat. Sarnaseid uuringuid ei ole Eestis varem läbi viidud, mistõttu antud uurimistöö on esimene Eestis, mis uuris T2D PRSi seost ravimikasutusega ning haiguse kulgemisega. Uurimistöö tulemustena saab täpsemalt selgitada T2D kulgu erineva geneetilise riskiga inimestel, mis aitab kaasa personaalmeditsiini arengule ning isikupõhisele ravile ja seetõttu on antud uuring olulise tervisepoliitilise tähendusega.

Magistritöö eesmärk oli hinnata II tüüpi diabeedi diagnoosiga geenidonorite kõrge polügeense riski mõju haiguse algusele, kulgemisele ja ravimikasutusele. EHK andmed on kättesaadavad alates 2005. aastast, mistõttu võeti uuringusse geenidonorid, kes on alates 2006. aastast saanud esimest korda teist tüüpi diabeedi diagnoosi (ehk uued diabeedihaiget). Uuringust jäid välja diabeedidiagnoosi saamisest alates ainult insuliini tarvitanud ja alla 20-aastased isikud, et vältida T1D juhtude sattumist valimisse. Valimisse jäi 7683 T2D diagnoosiga geenidonorit, kes jagunesid populatsioonipõhiste PRS protsentiilide järgi madala riskiga (11,0%), keskmise riskiga (57,2%), kõrge riskiga (14,5%) ning väga kõrge riskiga (17,3%) rühmadesse.

Esmase diabeedidiagnoosi saamise keskmine vanus oli 57,4 aastat. Kõrgeima riskiga isikute vanus esmasel haigestumisel oli keskmiselt 4,5 aastat madalam võrreldes madalamate T2D PRSidega geenidonoritega (54,9 a vs 59,5 a). Nii Ashenhurst (72) jt kui ka Jiang (70) kaaslastega tõdesid, et kõrgem polügeenne risk on seotud haiguse varasema algusega, mis ühtib meie uuringu tulemustega. Samuti täheldasime ka diagnoosi saamise keskmise vanuse langust PRSide tõustes, mida kirjeldas ka Ashenhurst kolleegidega (72).

Lisaks leidsime, et kõrgema PRSiga isikute KMI oli statistiliselt oluliselt madalam võrreldes väiksema riskiga isikute KMIga. Kõrgeima PRSiga isikute keskmine KMI oli 31,3 kg/m² ning madala PRSiga 33,1 kg/m². Sarnast seost kirjeldas oma uurimistöös ka Läll kaasautoritega (2017), kus leiti, et kõrgema geneetilise riskiga isikutel oli KMI madalam võrreldes madalama PRSiga isikutega ja seega on suurem tõenäosus haigestuda juba madalama KMIga (20). Kuid siinkohal on oluline silmas pida, et ka ravimikasutus võib mõjutada kehakaalu ning seeläbi kehamassiindeksit (1).

Uuritavate jälgimisperioodi mediaan uuringusse sisenemisest kuni uuringu lõpuni oli 104 kuud. Aastas välja ostetud retseptide mediaan isiku kohta oli 4,3. Kõrge ja väga kõrge geneetilise riskiga uuritavad realiseerisid diabeediravimi retsepte võrreldes teiste rühmadega enim – mediaan 4,5 retsepti isiku kohta aastas võrreldes madala PRSiga 3,7 retsepti isiku kohta aastas. Sellest võib järeldada, et kõrgema riskiga isikud vajasisid haiguse ohjamiseks enam ravimeid.

PRS rühmade vahel oli märgata ravimikasutuse erinevust osade diabeediravimite rühmade korral. Biguaniidi preparaate kasutas jälgimisaja lõpuks 97,5% uuritavatest. Kõrgeima T2D PRSiga geenidonorid kasutasid rohkem erinevaid preparaate võrreldes madalamate PRSi protsentiilidesse kuuluvate isikutega. 37,2% kõrgeima riskiga vaatlusalustest tarvitas sulfonüüluuread ning madala riskiga isikutest 30,1%. Samuti esines ligi 9%line erinevus kõrge ja madala PRSiga isikute DPP-4 inhibiitori kasutuses (29,4% vs 20,9%) ning 6,8%line erinevus SGLT-2 inhibiitori kasutuses (23,1% vs 16,3%). Mitmete ravimite kasutuse puhul oli märgata preparaatide kasutuse sagenemist PRSide tõustes. Ka Ashenhurst *et al* (2022) (72) kirjeldas sarnast seost enda uuringus. Nad täheldasid, et kõrgema PRSiga isikud tarvitasid enam metformiini ja insuliini preparaate ning ka PRSide tõustes esines preparaatide kasutuse sagenemine (72).

Teist preparaati tarvitasid kõige enam kõrgeima polügeense riskiga isikud (53,8%). Vaatlusalustest 23,3% tarvitas kolme preparaati ning 10,0% nelja preparaati. Ka siin oli märgata ravimikasutuse sagenemist PRSide tõustes – kõrgeima geneetilise riskiga isikud tarvitasid ka kolmandat (28,4%) ja neljandat (12,0%) ravimipreparaati enam võrreldes teiste PRSi rühmadega.

T2D ravijuhise kohaselt on biguaniidid diabeediravis esmavalikuks ning biguaniidide raviga alustatakse haiguse avastamisel (1). Meie uuritavate biguaniidide tarvitamise mediaanaeg oli 0,36 kuud pärast II tüüpi diabeedi diagnoosi saamist. Kõrgeima PRSiga isikud alustasid preparaadi tarvitamist mõnevõrra varem võrreldes madalamate PRSidega. Teiseks lisatavaks ravimiks vastunäidustuste puudumisel on sulfonüüluurea (1), mis oli ka meie

uuringus kõige sagedamini teiseks lisatavaks ravimiks ning mille tarvitamise alustamise mediaanaeg uuringus oli 18,2 kuud.

Uuringus ilmnis mitmete ravimipreparaatide tarvitamise seos PRSidega. Kõrgeima T2D PRSiga geenidoonoritel oli kõrgem risk alustada erinevate suukaudsete ravimipreparaatide tarvitamisega võrreldes madala PRSiga isikutega. Samuti ilmnis suukaudsete preparaatide kasutuse sagenemine aja jooksul ning PRSide tõustes. 15-aastase jälgimisperioodi lõpuks olid kõrgema PRSiga isikud alustanud enam suukaudsete ravimite kasutamist võrreldes madalamate PRSidega. Metformiinraviga alustamises statistiliselt olulisi seoseid erinevate PRS vahel ei esinenud, mida kirjeldas ka Ashenhurst kolleegidega (72). Statistiliselt olulised seosed esinesid madala ja kõrgeima 10% PRS rühma vahel DPP-4 inhibiitori tarvitamises (HR 1,32, 95% CI 1,09–1,59, $p = 0,004$) ning sulfonüüluurea tarvitamises (HR 1,18, 95% CI 1,01–1,39, $p = 0,037$). Teiste preparaatide tarvitamisel statistiliselt olulisi seoseid ei esinenud, kuid märgata oli sarnast tendentsi kõrgemate PRSidega isikute suuremaks riskiks ravimikasutusele.

Uuringus analüüsiti eraldi ka teise ravimi (ükskõik millisest ravimigrupist) lisandumist raviskeemi. Teise ravimipreparaadi tarvitamisel olid statistiliselt olulised erinevused kõikide PRS rühmade vahel. Kõige suurem risk alustada teise preparaadi tarvitamist esines kõrgeimasse T2D PRS rühma kuuluvatel isikutel (HR 1,35, 95% CI 1,16–1,57, $p < 0,001$). Ka teise ravimipreparaadi tarvitamisel esines PRSide lõikes tõusev seos. 15 aasta pärast olid kõrgeima T2D PRSiga isikud jõudnud 17,1% suurema tõenäosusega teise ravimipreparaadi tarvitamiseni (67,7% vs 50,6%).

Ravi intensiivistamisel oli märgata, et madalama PRSiga isikud tarvitasid kõige enam ka 10-aastat pärast diagnoosimist esmast ravimit ehk biguaaniide. Kõige kõrgema geneetilise riskiga uuritavad olid 10-aastase vaatlusperioodi jooksul jõudnud kõige enam 2. või 3. ravi intensiivistamiseni ehk nad tarvitasid 3 või 4 ravimipreparaati korraga. Sellest võib järeldada, et kõrgema geneetilise riskiga isikute haigus progresseerub 10 aastaga kiiremini võrreldes madalama riskiga isikutega ning nende ravi vajab enam farmakoloogilist tuge.

Ravijuhendi soovitusel lisatakse insuliin raviskeemi tavaliselt alles kolmandal intensiivistamisel, kui varasemad ravimid on ennast juba ammendanud (1). Uuringust leiti, et PRSi seosed insuliini tarvitamise riskiga olid statistiliselt mitteolulised, ehk insuliini kasutamine ei erinenud erineva riskiskooriga patsientidel ja PRSi abil ei saa ennustada insuliini tarvitamist. Ashenhurst jt täheldasid seevastu aga kõrgema PRSiga isikute kõrgemat insuliinravi kasutust – erinevus madala ja kõrgema PRSiga isikute vahel oli ~ 10%. Samuti täheldasid nad PRSide tõustes ravimipreparaatide kasutuse sagenemine (72).

Teades uuritavate ravimikasutust võib teha järeldusi PRSi ja haiguse progresseerumise seostest. Kõrgema T2D PRSiga isikud haigestuvad varem ning diagnoosi saamisest alates

alustatakse varem ka biguaniidide raviga, mis võib viidata haiguse avastades kõrgemale glükohemoglobiini väärtusele. Samuti on kõrgema geneetilise riskiga isikute KMI madalam, mis kinnitab, et kõrgema riskiga isikud võivad haigestuda ka madalama KMI juures. Kõrgeimasse 10. protsentiili kuuluvad isikud tarvitavad ka enam diabeediravi preparaate, nende ravi intensiivistatakse 10. aasta jooksul enam ning neil on suurem risk alustada erinevate suukaudsete ravimipreparaatide kasutamisega, millest võib järeldada, et nende haigus kulgeb raskemalt ja nad vajavad enam farmakoloogilist tuge.

Ashenhurst jt (72) 2022. aastal avaldatud uuringus kirjeldas, et kõrgema PRSiga isikutel oli suurem tõenäosus alustada insuliinraviga ning neil oli kõrgem risk diabeetilise neuropaatia tekkeks, mida seostati haiguse kiirema progresseerumisega. Ehkki nende uuring põhines küsitlusel ning uuritavate eneseraporteeritud vastustel võib nende uuringu tulemusi võrrelda meie tehtud uuringuga.

Sarnane statistiline analüüs teostati ka enne 2005. aastat T2D diagnoosi saanud isikutega. Kuna EHK andmed on kätte saadavad alates 2005. aastast, polnud enne 2005. aastat diagnoositud isikute ravimikasutuse andmed täielikud ning mõjutasid uuringu tulemusi, mistõttu jäeti nad valimist välja.

Uurimistöö andmed ravimikasutuse kohta pärinevad administratiivsest andmebaasist, millel on oma tugevused ja nõrkused. Administratiivse andmebaasi kasutamise tugevuseks on, et uuringu läbiviimine ei nõua eraldi kontakti võtmist uuringualustega, uuritavate suur arv ei ole andmete kogumisel takistuseks ning kõik andmed saab ühekorraga ja ühest kohast. Paraku on andmebaasis info ravimi välja kirjutamise ning välja ostmise kohta, kuid ravimi tegelik tarbimine jääb siiski teadmata. Samuti võivad uuringu valimis olla isikud, kellel on juba varasemalt diagnoositud T2D, kuid harva arstikülastuse tõttu pole andmebaasis piisavalt kajastatud.

Uuringu üheks puuduseks on, et uuritavate kehakaal, KMI ning suitsetamise staatus registreeriti geenivaramuga liitumisel ning võivad aja jooksul olla muutunud, mis võivad mõjutada uuringu tulemusi ja olla nihke allikaks. Näiteks võib isiku KMI diabeedi diagnoosimisel erineda sellest, mis oli EGVga liitumisel. Samuti võivad uuringu tulemusi mõjutada väikesed valimigrupid ravimipreparaatide kasutusel ning ravimite erinevad turule tulemise ajad. Uuringu tulemusi saaks muuta täpsemaks, kui retseptide arvu asemel kasutada väljaostetud toimeaine koguseid.

Uurimistööl on mitmeid tugevaid külgi. Tegemist on esimese uuringuga, mis käsitleb detailselt PRSi mõju diabeedipatsientide ravimikasutusele ning kus leitakse selge seos riskiskoori ja ravi intensiivistamise vajaduse vahel. Uuritavate hulk oli piisavalt suur ning

andmed ravimikasutuse kohta põhinevad väljaastetud retseptidel, mis on seega usaldusväärsemad, kui patsiendi poolt raporteeritavad andmed.

Samuti toetavad uuringu tulemused personaalmeditsiini arengut ning näitavad sellise lähenemise lisandväärtust. Tulemuste põhjal võib öelda, et PRSi kasutamisest võib kliinilises praktikas olla kasu haiguse kulu ning tulevase ravimivajaduse prognoosimisel.

7. Järeldused

Magistritöös kirjeldati II tüüpi diabeedi polügeense riskiskoori (PRS) mõju haiguse tekkele ja ravimikasutusele. Töö annab ülevaate aastatel 2006–2021 II tüüpi diabeedi (T2D) diagnoosi saanud Eesti geenivaramu geenidoonorite ravimikasutusest ning ravimiandmete põhjal haiguse kulust.

Uuringust võib teha järgmised järeldused:

1. Kõrgema PRSiga isikud haigestuvad II tüüpi diabeeti varem ning nende kehamassiindeks on madalam võrreldes madalama geneetilise riskiga isikutega.
2. Kõrgema T2D PRSiga geenidoonoritel on kõrgem risk alustada sulfonüüluurea, DPP-4 inhibiitori ja SGLT-2 inhibiitori preparaatide tarvitamisega võrreldes madala PRSiga isikutega.
3. Kõrgema T2D polügeense riskiga uuritavad tarvitavad enam ravimipreparaate võrreldes madalamatesse PRS rühmadesse kuuluvate isikutega, millest võib järeldada, et nende haigust on raviga raskem ohjata.
4. II tüüpi diabeedi polügeense riskiskoori alusel ei saa ennustada insuliinraviga alustamist.

Kokkuvõttes võib polügeense riskiskoori kasutamisest olla kasu II tüüpi diabeedi haiguse prognoosi hindamisel.

Uuringu põhjal võib anda soovitusi, et andmete olemasolul ja isiku nõusolekul võiks PRSi kasutada diabeediga või diabeediriskiga patsientide ravis ning nõustamisel. Tänu PRSile on võimalik täpsemalt prognoosida haiguse kulgemist.

8. Kasutatud kirjandus

1. Roosimaa M, Tammiksaar K, Rehema A, *et al.* 2. tüüpi diabeedi diagnostika ja ravi - Ravijuhend RJ-E/51.1-2021. Tallinn: Eesti Haigekassa; 2021.
2. Homburger JR, Neben CL, Mishne G, *et al.* Low coverage whole genome sequencing enables accurate assessment of common variants and calculation of genome-wide polygenic scores. *Genome Med* 2019;11:74.
3. Lambert SA, Abraham G, Inouye M. Towards clinical utility of polygenic risk scores. *Human Molecular Genetics* 2019;28:133–42.
4. Collier JA, Liu X, Clifton L. Calculating polygenic risk scores (PRS) in UK Biobank: a practical guide for epidemiologists. *Frontiers in Genetics* 2022;13.
5. WHO. Diabetes. https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1 [06.02.2021]
6. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, *et al.* IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2018;138:271–81.
7. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edition. IDF; 2021.
8. Jürisson M, Pisarev H, Uusküla A, *et al.* Prevalence of chronic conditions and multimorbidity in Estonia: a population-based cross-sectional study. *BMJ Open* 2021;11:e049045.
9. Tervise Arengu Instituut. Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas. EH03: Esmashaigestumus 100 000 elaniku kohta soo ja vanuserühma järgi.
10. WHO. Global status report on noncommunicable diseases 2014. Attaining the nine global noncommunicable diseases targets; a shared responsibility. WHO; 2014.
11. Kharroubi AT. Diabetes mellitus: The epidemic of the century. *World Journal of Diabetes* 2015;6:850.
12. American Diabetes Association ADA. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014;37:81–90.
13. WHO. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: Report of a WHO/IDF Consultation. WHO; 2006.
14. Ambos A, Raie E, Kiudma T, *et al.* 2. tüüpi diabeedi Eesti ravijuhend 2016. *Eesti Arst* 2016;95:465–73.
15. Polygenic risk scores [editorial]. National Human Genome Research Institute 2020. <https://www.genome.gov/Health/Genomics-and-Medicine/Polygenic-risk-scores>
16. Torkamani A, Wineinger NE, Topol EJ. The personal and clinical utility of polygenic risk scores. *Nature Publishing Group* 2018;19:581–90.
17. Adeyemo A, Balacanis MK, Darnes DR, *et al.* Responsible use of polygenic risk scores in the clinic: potential benefits, risks and gaps. *Nature Medicine* 2021 27;11:1876–84
18. Wray NR, Lin T, Austin J, *et al.* From basic science to clinical application of polygenic risk scores: a primer. *JAMA Psychiatry* 2021;78:101–9.

19. Polygenic risk: What's the score? [editorial]. *Nature Research Custom media*; 2019.
<https://www.nature.com/articles/d42473-019-00270-w>
20. Läll K, Mägi R, Morris A, *et al.* Personalized risk prediction for type 2 diabetes: The potential of genetic risk scores. *Genetics in Medicine* 2017;19:322–9.
21. Lewis CM, Vassos E. Polygenic risk scores: from research tools to clinical instruments. *Genome Medicine* 2020;12:1–11
22. Khera A, Chaffin M, Aragam KG, *et al.* Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nature Genetics*. Nature Publishing Group 2018;50:1219–24.
23. Sapra A, Bhandari P. Diabetes Mellitus. Treasure Island (FL): StatPearls; 2021.
24. Lucier J, Weinstock RS. Diabetes Mellitus Type 1. Treasure Island (FL): StatPearls; 2021. p. 477–80.
25. King P, Peacock I, Donnelly R. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1999;48:643.
26. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebara S, *et al.* Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Molecular Sciences* 2020;21:1–34
27. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, *et al.* Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med* 2001;345:790–7.
28. Eberhardt MS, Ogden C, Engelgau MBC. Prevalence of overweight and obesity among adults with diagnosed diabetes – United States, 1988–1994 and 1999–2002. *Morb Mortal Wkly Rep* 2004;1006–8.
29. Ginsberg H, Kimmerling G, Olefsky JM, *et al.* Demonstration of insulin resistance in untreated adult onset diabetic subjects with fasting hyperglycemia. *J Clin Invest* 1975;55:454–61.
30. Rosenbloom A, Silverstein J, Amemiya S, *et al.* Type 2 diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2009;10:17–32
31. Schellenber ES, Dryden DM, Vandermeer B, *et al.* Lifestyle interventions for patients with and at risk for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;159:543–51.
32. Pärt M. Antidiabeetilise ravi valik ja ravikombinatsioonid. Kuidas on muutunud meie arusaamine diabeedi ravist? *Eesti Arst* 2016;95:673–680.
33. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, *et al.* Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European association for the study of diabetes (EASD). *Diabetes Care*. American Diabetes Association Inc 2018;41:2669–701.
34. Zhou G, Myers R, Li Y, *et al.* Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *Journal of Clinical Investigation* 2001;108:1167.
35. Volke V. 2. tüüpi diabeedi ravimid II: sulfonüüluurea preparaadid. *Eesti Arst* 2009;58–61.

36. Amiel SA, Dixon T, Mann R, *et al.* Hypoglycaemia in Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2008;25:245–54.
37. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, *et al.* Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:193–203.
38. Volke V. 2. tüüpi diabeedi ravimid IV: DPP-4 inhibiitorid. *Eesti Arst* 2009;88:204–7.
39. Ravimiregister. <https://www.ravimiregister.ee/> [10.04.2022]
40. Zeggini E, Gloyn AL, Barton AC, *et al.* Translational genomics and precision medicine: Moving from the lab to the clinic. *Science* 2019;365:1409–13
41. Personaalmehitsiin. Tervise Arengu Instituut. <https://www.tai.ee/et/personaalmehitsiin> [02.12.2021]
42. Vogenberg FR, Barash CI, Pursel M. Personalized Medicine: Part 1: Evolution and Development into Theranostics. *Pharmacy and Therapeutics* 2010;35:560.
43. Pokorska-Bocci A, Stewart A, Sagoo GS, *et al.* “Personalized medicine”: what’s in a name? *Personalized Medicine* 2014;11.
44. Konsortium EstPerMed. Personaalmehitsiini kliinilised juhtprojektid rinnavähi ja südame-veresoonkonnahaiguste täppisennetuses. Konsortium estPerMed; 2021.
45. Vujkovic M, Keaton JM, Lynch JA, *et al.* Discovery of 318 new risk loci for type 2 diabetes and related vascular outcomes among 1.4 million participants in a multi-ethnic meta-analysis. *Nat Genet* 2020;52:680.
46. Khera A, Emdin CA, Kathiresan S. Genetic risk, lifestyle, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2017;376:1194–5.
47. Han X, Wei Y, Hu H, *et al.* Genetic risk, a healthy lifestyle, and type 2 diabetes: the Dongfeng-Tongji cohort study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2020;105:1242–50.
48. Ligthart S, Hasbani NR, Ahmadizar F, *et al.* Genetic susceptibility, obesity and lifetime risk of type 2 diabetes: The ARIC study and Rotterdam Study. *Diabetic Medicine* 2021;38:e14639.
49. Duncan L, Shen H, Gelaye B, *et al.* Analysis of polygenic risk score usage and performance in diverse human populations. *Nat Commun* 2019;10.
50. Clayton DG. Prediction and interaction in complex disease genetics: Experience in type 1 diabetes. *PLoS Genet* 2009;05.
51. Abraham G, Havulinna AS, Bhalala OG, *et al.* Genomic prediction of coronary heart disease. *European Heart Journal* 2016;37:3267.
52. Natarajan P, Young R, Stitzel NO, *et al.* Polygenic risk score identifies subgroup with higher burden of atherosclerosis and greater relative benefit from statin therapy in the primary prevention setting. *Circulation* 2017;135:2091.
53. Mega JL, Stitzel NO, Smith JG, *et al.* Genetic risk, coronary heart disease events, and the clinical benefit of statin therapy. *Lancet* 2015;385:2264.

54. Hynninen Y, Linna M, Vilkkumaa E. Value of genetic testing in the prevention of coronary heart disease events. *Plos One* 2019;14:e0210010.
55. Thomas NJ, Lynam AL, Hill AV, *et al.* Type 1 diabetes defined by severe insulin deficiency occurs after 30 years of age and is commonly treated as type 2 diabetes. *Diabetologia* 2019;62:1167–72.
56. Padilla-Martínez F, Collin F, Kwasniewski M, *et al.* Systematic review of polygenic risk scores for type 1 and type 2 diabetes. *International Journal of Molecular Sciences* 2020;21.
57. Heesterbeek TJ, de Jong EK, Acar IE, *et al.* Genetic risk score has added value over initial clinical grading stage in predicting disease progression in age-related macular degeneration. *Scientific Reports* 2019;9.
58. Brown SAN, Jouni H, Marroush TS, *et al.* Effect of disclosing genetic risk for coronary heart disease on information seeking and sharing: The MI-GENES Study (Myocardial Infarction Genes). *Circulation: Cardiovascular Genetics* 2017;10.
59. Kullo IJ, Jouni H, Austin EE, *et al.* Incorporating a genetic risk score into coronary heart disease risk estimates: effect on low-density lipoprotein cholesterol levels (the MI-GENES Clinical Trial). *Circulation* 2016;133:1181–8.
60. Widén E, Junna N, Ruotsalainen S, *et al.* Communicating polygenic and non-genetic risk for atherosclerotic cardiovascular disease - An observational follow-up study. *MedRxiv* 2020;20197137.
61. Grant RW, O'Brien KE, Waxler JL, *et al.* Personalized genetic risk counseling to motivate diabetes prevention: a randomized trial. *Diabetes Care* 2013;36:13–9.
62. Hollands GJ, French DP, Griffin SJ, *et al.* The impact of communicating genetic risks of disease on risk-reducing health behaviour: systematic review with meta-analysis. *BMJ* 2016;352.
63. Udler MS, McCarthy MI, Florez JC, *et al.* Genetic risk scores for diabetes diagnosis and precision medicine. *Endocrine Reviews*. Oxford University Press 2019;40:1500–20.
64. Regulation (EU) 2017/745 of the European Parliament and the Council of 5 April 2017 on medical devices, amending Directive 2001/83/EC, Regulation (EC) No 178/2002 and Regulation (EC) No 1223/2009 and repealing Council Directives 90/385/EEC and 93/42/EEC.
65. Thorogood A, Touré SB, Ordish J, *et al.* Genetic database software as medical devices. *Hum Mutat* 2018;39:1702–12.
66. Tam V, Patel N, Turcotte M, *et al.* Benefits and limitations of genome-wide association studies. *Nature Reviews Genetics* 2019;20:467–84.
67. Nelson MR, Tipney H, Painter JL, *et al.* The support of human genetic evidence for approved drug indications. *Nat Genet* 2015;47:856–60.
68. Visscher PM, Wray NR, Zhang Q, *et al.* 10 Years of GWAS discovery: biology, function, and translation. *Am J Hum Genet* 2017;101:5–22.

69. Wu YY, Thompson MD, Youkhana F, *et al.* Interaction between physical activity and polygenic score on type 2 diabetes mellitus in older black and white participants from the health and retirement study. *The Journals of Gerontology* 2021;76:1214–21.
70. Jiang G, Luk AO, Tam CHT, *et al.* Obesity, clinical, and genetic predictors for glycemic progression in Chinese patients with type 2 diabetes: A cohort study using the Hong Kong Diabetes Register and Hong Kong Diabetes Biobank. *PLoS Med* 2020;17.
71. Li JH, Szczerbinski L, Dawed AY, *et al.* A polygenic score for type 2 diabetes risk is associated with both the acute and sustained response to sulfonylureas. *Diabetes* 2021;70:293–300.
72. Ashenhurst JR, Sazonova O, Svrcek O, *et al.* A Polygenic score for type 2 diabetes improves risk stratification beyond current clinical screening factors in an ancestrally diverse sample. *Frontiers in Genetics* 2022;13:871260.
73. Patel KA, Oram RA, Flanagan SE, *et al.* Type 1 diabetes genetic risk score: a novel tool to discriminate monogenic and type 1 diabetes. *Diabetes* 2016;65:2094–9.
74. Johnson MB, Patel KA, De Franco E, *et al.* A type 1 diabetes genetic risk score can discriminate monogenic autoimmunity with diabetes from early-onset clustering of polygenic autoimmunity with diabetes. *Diabetologia* 2018;61:862–9.
75. Eesti geenivaramu. Tartu Ülikooli genoomika instituut. <https://genomics.ut.ee/et/geenivaramust> [26.10.2021]
76. World Health Organization WHO. Body mass index – BMI. <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi> [10.04.2022]
77. Glechner A, Keuchel L, Affengruber L, *et al.* Effects of lifestyle changes on adults with prediabetes: A systematic review and meta-analysis. *Prim Care Diabetes* 2018;12:393–408.
78. Lvovs D, Favorova OO, Favorov AV. A Polygenic approach to the study of polygenic diseases. *Acta Naturae* 2012;4:59.

The impact of polygenic risk score on the severity and the use of medication on type two diabetes

Elisabeth Kelner

Summary

Type two diabetes is a metabolic disorder, that is characterized by the disruption of insulin production or improper effect of insulin and hyperglycaemia. The prevalence of T2D has risen over the last decades in adults, as well in children and teenagers where the main cause of the rise is obesity.

The aim of the study was to evaluate biobank participants with diagnosed type 2 diabetes the effect of polygenic risk score on the severity and use of medication. The study was a retrospective cohort study, where the data of biobank participants was provided by the University of Tartu Estonian Genome Project. The study sample consisted of 7683 biobank participants who were diagnosed with type 2 diabetes between 2006–2021, who had purchased a diabetes medicine for the first time since 2006 (ATC Class A10*), had used other medicinal products in addition to insulin and were at least 20 years old. We left out participants whose diagnosis was reported only once in different databases, who did not have a T2D polygenic risk score (PRS) and whose data were used in the development of the PRS.

Frequency tables and percentages were used to describe subjects in the PRS percentiles, and continuous characteristics were described as mean with standard deviation (SD). The chi-squared test or the Kruskal-Wallis's test were used to find statistically significant correlations and Anova analysis of variance with Bonferroni correction was used to find associations between the different participants. The number of medicine users over time was described using Kaplan-Meier curves. Differences in medicine usage over time between PRS groups were assessed using Cox proportional hazards models. Results were presented using the hazard ratio (HR), 95% confidence interval (95% CI). P-values < 0.05 were considered statistically significant. Statistical data analysis was performed in the Stata 14.2 statistical program.

The mean age of participants with the highest PRS (54,9 years) at the start of the illness was statistically significantly ($p < 0,001$) lower compared to the lower PRS group (59,5 years). It was also found that the BMI of the highest risk individuals was significantly lower – the highest PRS group mean BMI was 31,3 kg/m², the lowest PRS group mean was 33,1 kg/m².

The study found that the subjects with the highest PRS used different medication the most. It was also found that individuals with a higher PRS were at the higher risk to start taking medicine compared to those with the lower PRS. There were statistically significant

associations between the lowest and highest 10% PRS groups with DPP-4 inhibitor (HR 1.32, 95% CI 1.09–1.59, $p = 0.004$) and sulfonylurea usage (HR 1.18, 95% CI 1.01–1.39, $p = 0.037$). There were statistically significant associations between all PRS groups with the second drug. Subjects in the highest PRS group had the highest risk of starting to take a second medicine (HR 1.35, 95% CI 1.16–1.57, $p < 0.001$).

The results of the study suggest that people with the higher PRS develop illnesses earlier and have the lower body mass index than people with the lower PRS. People with the higher PRS also use more medicine and have the higher risk of taking oral medicines than people with the lower genetic risk. However, lower-risk individuals start insulin therapy earlier and have the higher risk of initiating insulin therapy than other PRS groups.

Tänuavaldus

Tänuõnad ja lugupidamine:

- magistritöö juhendajatele Mikk Jürissonile, Lili Milanile ning Vallo Volkele, kes aitasid igakülselt väärt nõu ja jõuga, toetasid ning motiveerisid ja jagasid asjakohast kriitikat;
- magistritöö juhendajale Heti Pisarevile, kes aitas suure ning keerulise andmemahuga hakkama saada, jagas väärt nõuandeid, abistas statistilise analüüsiga, julgustas ning motiveeris igal sammul;
- Helene Alaverele, kes oli toeks EBINi ning EGV taotluse esitamisel;
- Tartu Ülikooli genoomika instituudi andmeväljastuskoordinaatorile Krista-Roberta Saviaukule, kes aitas andmeväljastusega seotud muredega.

Curriculum vitae

1. Ees- ja perekonnanimi: Elisabeth Kelner
2. Sünniaeg: 05.06.1998
3. Kodakondsus: Eesti
4. E-post: kelner.elisabeth@gmail.com

5. Hariduskäik
2020 – ... Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut (rahvatervishoid)
2017 – 2020 Tartu Ülikooli sporditeaduste ja füsioteraapia instituut (füsioteraapia)
2014 – 2017 Jakob Westholmi Gümnaasium

6. Keelteoskus
eesti keel emakeel
inglise keel B2 tase
vene keel A2 tase
saksa keel A1 tase

7. Teenistuskäik:
2021 – ... Tallinna Lastehaigla AS, Neuroloogia-taastusravi osakond, füsioterapeut

Kuupäev: 02.05.2022

Lisad

Lisa 1. Uuringu valimit kirjeldav tabel, andmed Eesti geenivaramust 2006–2021

Tunnused	Kokku	PRS < 20%	PRS 20–80%	PRS 80–90%	PRS 90–100%	p-väärtus
Uuritavad (n, %)	7 683	846 (11,0)	4395 (57,2)	1116 (14,5)	1326 (17,3)	
Vanus esmase diagnoosi saamisel (mean, SD) (n, %)	57,4 (11,5)	59,5 (11,0)	58,0 (11,4)	56,5 (11,4)	54,9 (11,6)	< 0,001
20–29	93 (1,2)	8 (1,0)	40 (0,9)	17 (1,5)	28 (2,1)	
30–39	437 (5,7)	24 (2,8)	230 (5,2)	76 (6,8)	107 (8,1)	
40–49	1246 (16,2)	105 (12,4)	676 (15,4)	183 (16,4)	282 (21,3)	
50–59	2487 (32,4)	283 (33,5)	1412 (32,1)	380 (34,1)	412 (31,1)	
60–69	2322 (30,2)	271 (32,0)	1350 (30,7)	319 (28,6)	382 (28,8)	
70–79	944 (12,3)	132 (15,6)	581 (13,2)	127 (11,4)	104 (7,8)	
80–max	152 (2,0)	23 (2,7)	104 (2,4)	14 (1,3)	11 (0,8)	
KMI (mean, SD) (n, %)	32,2 (5,9)	33,1 (6,2)	32,3 (6,0)	32,3 (5,8)	31,3 (5,4)	< 0,001
alakaal (< 18,5)	6 (0,1)	1 (0,1)	4 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,1)	
normaalkaal (18,5–24,9)	622 (8,7)	58 (7,4)	341 (8,4)	90 (8,6)	133 (10,9)	
ülekaal (25,0–29,9)	2085 (29,3)	190 (24,2)	1203 (29,6)	290 (27,6)	402 (32,9)	
rasvumine (30,0–34,9)	2433 (34,1)	277 (35,2)	1362 (33,5)	386 (36,8)	408 (33,4)	
tugev rasvumine (35,0–39,9)	1299 (18,2)	156 (19,9)	754 (18,5)	190 (18,1)	199 (16,3)	
tervisele ohtlik rasvumine (> 40,0)	684 (9,6)	104 (13,2)	407 (10,0)	94 (9,0)	79 (6,5)	

PRS% – PRS populatsioonipõhised protsentiilid, KMI – kehamassiindeks

Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja lõputöö üldsusele kättesaadavaks tegemiseks

Mina, Elisabeth Kelner,

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) enda loodud teose „Polügeense riskiskoori mõju II tüüpi diabeedi raskusele ja ravimikasutusele“, mille juhendajateks on Mikk Jürisson, Vallo Volke, Heti Pisarev ja Lili Milani, reprodutseerimiseks eesmärgiga seda säilitada, sealhulgas lisada digitaalarhiivi DSpace kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni.
2. Annan Tartu Ülikoolile loa teha punktis 1 nimetatud teos üldsusele kättesaadavaks Tartu Ülikooli veebikeskkonna, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace kaudu Creative Commons'i litsentsiga CC BY NC ND 3.0, mis lubab autorile viidates teost reprodutseerida, levitada ja üldsusele suunata ning keelab luua tuletatud teost ja kasutada teost ärieesmärgil, kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni.
3. Olen teadlik, et punktides 1 ja 2 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.
4. Kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei riku ma teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse õigusaktidest tulenevaid õigusi.

Elisabeth Kelner

02.05.2022