

Redusert forekomst av proliferativ retinopati ved type 1-diabetes?

Sammendrag

Bakgrunn. Bedre behandlingsmuligheter for diabetes de siste tiår bør ha ført til redusert forekomst av retinopati. Vi har undersøkt retinopatiforekomsten hos pasienter som ble diagnostisert med type 1-diabetes i to tidsperioder.

Materiale og metode. Vi gjennomgikk journalene ved endokrinologisk poliklinikk, St. Olavs hospital, og identifiserte alle som fikk diagnosen type 1-diabetes i årene 1960–75 (tidlig gruppe) og i årene 1985–90 (sen gruppe). Forekomsten av retinopati ti år og 15 år etter diabetesdebuten ble kartlagt ved gjennomgang av pasientjournalene ved St. Olavs hospital og hos de private øyelegene i Trondheim.

Resultater. Vi fant 125 pasienter i tidlig gruppe og 147 pasienter i sen gruppe. Forekomsten av proliferativ retinopati var høyere i tidlig gruppe enn i sen gruppe, både etter ti års (4 % versus 0 %, $p = 0,04$) og 15 års diabetesvarighet (13 % versus 5 %, $p = 0,04$). Forekomsten av bakgrunnsretinopati var ikke signifikant forskjellig gruppene imellom, verken etter ti år (12 % versus 14 %, $p = 0,70$) eller 15 år med diabetes (29 % versus 24 %, $p = 0,36$).

Fortolkning. Funnene tyder på at forekomsten av proliferativ retinopati hos pasienter med type 1-diabetes er synkende. Dette kan skyldes bedre oppfølging og behandling av diabetes og diabetesretinopati.

Bjørn Olav Åsvold og Kristian Espeland har bidratt i like stor grad til denne studien.

Artikkelen er basert på studentoppgave fra 2008 ved Det medisinske fakultet, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet (1).

Bjørn Olav Åsvold

Avdeling for endokrinologi
St. Olavs hospital
og
Institutt for samfunnsmedisin
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

Kristian Espeland

Det medisinske fakultet
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

Marit Rokne Bjørgaas

Valdemar Grill

valdemar.grill@ntnu.no
Avdeling for endokrinologi
St. Olavs hospital
og
Institutt for kreftmedisin og molekylær medisin
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

Diabetisk retinopati er en av hovedårsakene til synstap i den vestlige verden. Tilstanden klassifiseres oftest som bakgrunnsretinopati eller proliferativ retinopati. Bakgrunnsretinopati er det første stadiet. Sykdommen kan progrediere til proliferativ retinopati, som er synstruende (2, 3).

Risikoen for diabetisk retinopati øker med økende hyperglykemi (2, 3). Moderne insulinbehandling gir muligheter for bedre metabolsk kontroll (lavere grad av hyperglykemi), hvilket burde gi lavere risiko for utvikling av retinopati. I tillegg er øyelegekontrollene, i alle fall i Midt-Norge, trolig blitt hyppigere de siste tiårene (øyelege Harald Guldsten, personlig meddelelse). Dette burde gi økte muligheter til å oppdage bakgrunnsretinopati, slik at bedre metabolsk kontroll kan forhindre progrediering til proliferativ retinopati (3).

I hvilken grad forekomsten av forskjellige former for retinopati faktisk er endret opp gjennom årene, er imidlertid lite studert, og den vil kunne variere fra land til land og regioner imellom. I denne retrospektive studien har vi undersøkt forekomsten av diabetisk retinopati hos personer som fikk type 1-diabetes i to ulike tidsperioder.

Materiale og metode

Ved endokrinologisk poliklinikk ved St. Olavs hospital er det ført egne journaler (diabetesmapper) for alle diabetespasienter som har vært til konsultasjon der siden 1995. Diabetesmappen fjernes når pasienten dør. Vi gjennomgikk alle diabetesmappene og identifiserte alle med type 1-diabetes diagnostisert i årene 1960–75 (tidlig gruppe) og i årene 1985–90 (sen gruppe). Kriteriene

for type 1-diabetes var alder ved diagnose-tidspunkt ≤ 30 år og insulinavhengighet innen ett år fra dette tidspunktet.

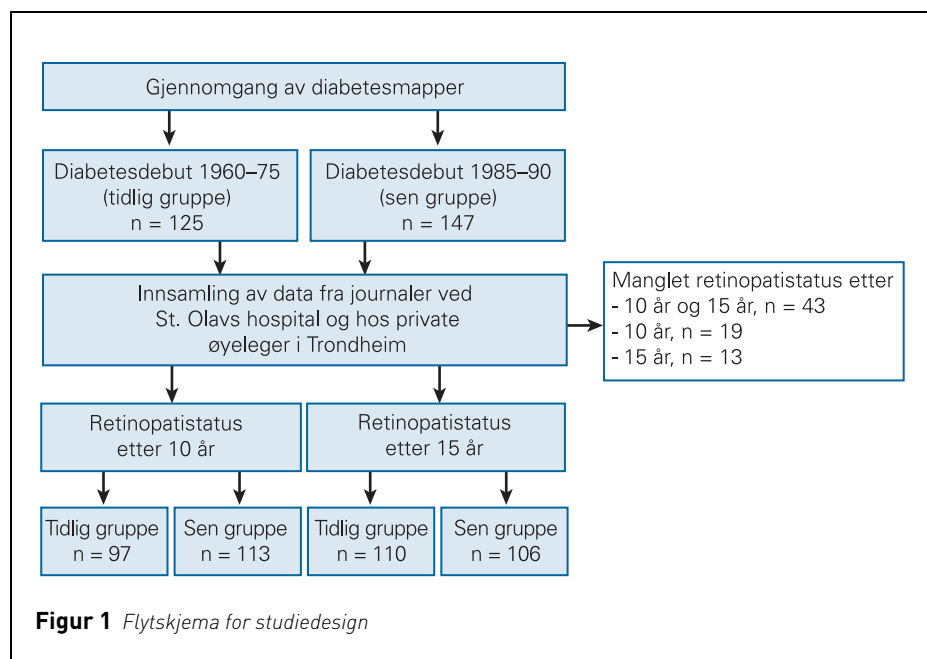
Vi registrerte disse personenes retinopati-status ti og 15 år etter diabetesdebuten ved gjennomgang av pasientjournalene ved St. Olavs hospital og journalene hos de private øyelegene i Trondheim. Retinopati ble klassifisert som proliferativ dersom denne tilstanden eksplisitt ble nevnt i øyelegens beskrivelse. Dersom øyelegen anga diabetiske øyebunnsforandringer, men ikke proliferativ retinopati, klassifiserte vi tilstanden som bakgrunnsretinopati. Informasjon fra pasienten selv, nedtegnet i journalen, ble ikke ansett som gyldig kilde for klassifisering. Dersom en person ikke hadde retinopati ved øyebunnsundersøkelse ≥ 15 år etter diagnosetidspunkt og tidligere retinopati-status manglet, ble det antatt at vedkommende heller ikke tidligere hadde hatt retinopati. Dersom resultatet av gjennomført øyebunnsundersøkelse manglet, ble årsaken til dette registrert.

Som et mål for gjennomsnittlig blodsukkerregulering registrerte vi den HbA_{1c} -verdien som var målt nærmest i tid til øyebunnsundersøkelsen ti år etter diabetesdebuten. HbA_{1c} -verdier (målt hos 12 personer før 1989) ble omregnet til HbA_{1c} -verdier i henhold til en metodesammenlikning med Passing-Bablok-regresjon utført ved sykehusets avdeling for klinisk kjemi ($HbA_{1c} = 0,7872 \cdot HbA_1 + 0,5319$).

For de to gruppene med tidlig respektiv sen diabetesdebut beregnet vi andelen som hadde bakgrunnsretinopati eller proliferativ retinopati henholdsvis ti år og 15 år etter diabetesdebuten. Forskjellen i forekomst av reti-

Hovedbudskap

- Det var lavere forekomst av proliferativ diabetisk retinopati hos dem som fikk type 1-diabetes i årene 1985–90 enn hos dem som fikk sykdommen i perioden 1960–75
- Det tyder på at forekomsten av proliferativ retinopati hos pasienter med type 1-diabetes er synkende
- Synkende forekomst av proliferativ retinopati kan skyldes bedre oppfølging og behandling av diabetes og diabetisk retinopati



Figur 1 Flytskjema for studiedesign

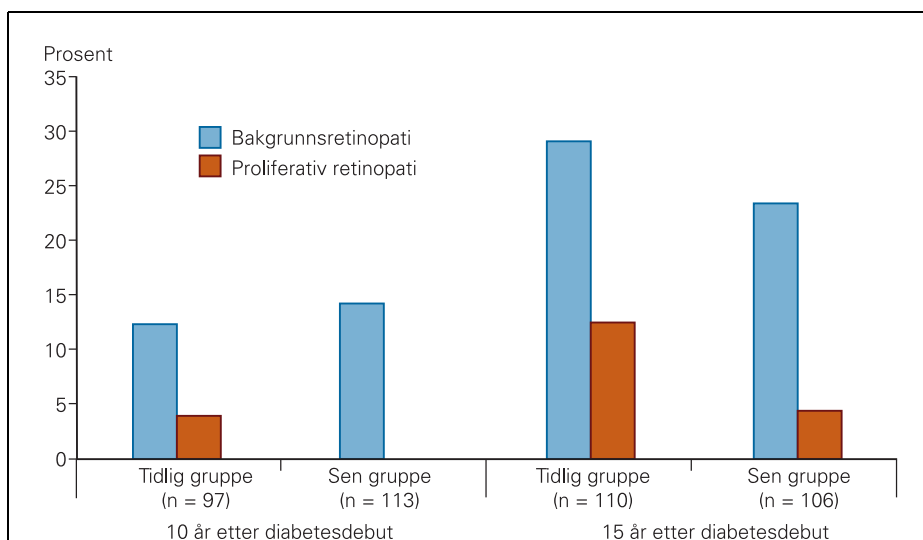
nopati mellom de to gruppene ble testet med khikvadrattest eller Fischers eksakte test. Med ANOVA undersøkte vi om den geometriske gjennomsnittlige HbA_{1c}-verdien var ulik hos dem med proliferativ retinopati eller bakgrunnsretinopati sammenliknet med verdien hos dem uten retinopati. Tosidig p-verdi < 0,05 ble ansett som statistisk signifikant. Data ble analysert med statistikkprogrammet SPSS for Windows, versjon 14.0. Studien ble meldt til Norsk samfunnsvitenskapelig data-tjeneste og tilrådd av personvernombudet og av regional komité for medisinsk forsknings-etikk i Helseregion Midt-Norge.

Resultater

Vi identifiserte 125 personer med diabetesdebut i årene 1960–75 (tidlig gruppe) og 147

med debut i årene 1985–90 (sen gruppe). Retinopati status ble registrert hos 210 personer (77%) etter ti år og hos 216 (79%) etter 15 år med diabetes (fig 1). For 43 personer (16%) fant vi ingen informasjon om retinopati status, og disse er utelatt fra de videre analysene. Hovedårsakene til manglende informasjon om retinopati status var at pasienten var flyttet fra Trondheim og/eller at resultatet av utført øyebunnsundersøkelse manglet i journalene. Det var kun én person som ikke hadde vært til øyeyeundersøkelse rundt ti år eller rundt 15 år etter diabetesdebut.

Median alder ved diabetesdebut var 11 år (spredning 0–30 år) i tidlig gruppe og 13 år (spredning 1–30 år) i sen gruppe. Andelen kvinner var 45% i tidlig gruppe og 52% i sen gruppe.



Figur 2 Forekomst av retinopati ti og 15 år etter debut av type 1-diabetes hos dem med sykdomsdebut i årene 1960–75 (tidlig gruppe) og dem med debut i årene 1985–90 (sen gruppe)

Figur 2 viser forekomsten av retinopati ti år og 15 år etter diabetesdebut. Forekomsten av proliferativ retinopati var høyere i tidlig gruppe enn i sen gruppe både etter ti år (4% versus 0%, $p = 0,04$) og etter 15 år med diabetes (13% versus 5%, $p = 0,04$). Forekomsten av bakgrunnsretinopati var ikke statistisk signifikant forskjellig mellom tidlig og sen gruppe, verken etter ti år (12% versus 14%, $p = 0,70$) eller etter 15 år med sykdom (29% versus 24%, $p = 0,36$).

Av totalt 19 pasienter med proliferativ retinopati (i tidlig og i sen gruppe) hadde 12 vært kontrollert ved vårt sykehus siden diabetesdebuten. Ingen av dem med proliferativ retinopati ble henviset til oss på grunn av dårlig regulert diabetes eller senkomplikasjoner.

Median alder ved diabetesdebut for dem som hadde proliferativ retinopati ved tiårs- eller 15-årsundersøkelsen, var 8,5 år i tidlig gruppe og 13 år i sen gruppe. For dem som hadde bakgrunnsretinopati uten proliferativ retinopati, var median debutalder 13 år i tidlig gruppe og 11,5 år i sen gruppe. Median alder ved diabetesdebut for dem som var uten tegn til retinopati var 10,5 år i tidlig gruppe og 13 år i sen gruppe.

Vi tilstrebet å finne pasientenes HbA_{1c}-verdi ti år etter diabetesdebuten, men så tidlige HbA_{1c}-registreringer var ofte ikke å oppdrive for dem i tidlig gruppe. Median tid fra diagnosetidspunkt til den registrerte HbA_{1c}-målingen var derfor 26 år i tidlig gruppe og 11 år i sen gruppe. I tidlig gruppe var gjennomsnittlig HbA_{1c}-verdi hos dem med proliferativ retinopati og bakgrunnsretinopati 8,5%. Den var 8,4% hos dem som ikke hadde retinopati. I sen gruppe var den gjennomsnittlige HbA_{1c}-verdien høyere hos dem med proliferativ retinopati enn hos dem uten retinopati (11,5% versus 8,5%, $p = 0,002$), mens den ikke var statistisk signifikant høyere hos dem med bakgrunnsretinopati enn hos dem uten retinopati (9,1% versus 8,5%, $p = 0,15$).

Diskusjon

Undersøkelsen viste at det var en lavere forekomst av proliferativ retinopati hos dem som fikk type 1-diabetes i årene 1985–90 enn hos dem som fikk diagnosen i perioden 1960–75. Forekomsten var mer enn halvert både ti år og 15 år etter diabetesdebut. Samme tidstrend er funnet i andre studier i Skandinavia (4–6). I en dansk studie med personer som fikk type 1-diabetes i årene 1965–84, var det gradvis synkende forekomst av proliferativ retinopati etter 20 år med diabetes – fra 31,2% hos dem som fikk diabetes i årene 1965–69 til 12,5% hos dem som fikk sykdommen i perioden 1979–84 (4). Bedre blodsukkerkontroll og blodtrycksbehandling, mindre røyking og regelmessig øyebunnsundersøkelse er sannsynligvis viktige årsaker til dette (6–8).

Forekomsten av bakgrunnsretinopati i vårt materiale er betydelig lavere enn det man har

funnet i andre studier (9–13), og det er grunn til å tro at forekomsten hos dem med diabetesdebut i årene 1960–75 er underestimert. I en nasjonal kohortstudie utført rundt 1990 fant Joner og medarbeidere retinopati hos hele 33% av unge voksne med type 1-diabetes (9). Pasientene uten retinopati i Joner og medarbeideres studie hadde omtrent samme blodsukkerkontroll (gjennomsnittlig HbA_{1c}-verdi 8,6%) som våre pasienter uten retinopati. Alle ble undersøkt med fundusfotografering, som er den mest sensitive metoden for å oppdage bakgrunnsretinopati (14). I Trondheim ble dette vanlig blant privatpraktiserende øyeleger først rundt 1990 (øyelege Harald Guldsten, personlig meddelelse). Økt bruk av fundusfotografering innebærer at diagnostikken av bakgrunnsretinopati har vært mer sensitiv blant våre deltakere med diabetesdebut i perioden 1985–90, og dette kan forklare at vi ikke fant nedgang i forekomsten av bakgrunnsretinopati.

Alle pasientene med type 1-diabetes i vårt nedslagsfelt skal i prinsippet ha vært fulgt ved endokrinologisk poliklinikk i det aktuelle tidsrommet, ettersom det ikke fantes andre spesialistpoliklinikker der man fulgte opp disse pasientene. Det er derfor påfallende at antallet personer med diabetesdebut i perioden 1960–75 (125 diagnostisert i løpet av 16 år) var relativt lavt, sammenliknet med antallet med debut i årene 1985–90 (147 diagnostisert i løpet av seks år). Bidragende årsaker til dette kan være økt insidens av type 1-diabetes (15), økt befolkning i vårt nedslagsfelt og større frafall på grunn av flytting eller død (16) hos dem med tidlig diabetesdebut. Vi har ingen holdepunkter for å anta at våre deltakere med diabetesdebut i perioden 1960–75 utgjør en selektert og spesielt syk andel av dem som fikk type 1-diabetes i dette tidsrommet. Dette støttes av at ingen av dem med proliferativ retinopati ble henvist til vår poliklinikk på grunn av dårlig metabolsk regulering eller diabetiske senkomplikasjoner.

Blant pasientene med diabetesdebut i perioden 1960–75 vil frafall på grunn av dødtrolig være størst blant dem med dårlig metabolsk kontroll (17). Ettersom dårlig metabolsk kontroll også innebærer økt risiko for retinopati, vil et slikt frafall kunne bidra til underestimert av forekomsten av retinopati hos dem med diabetesdebut i denne perioden. I så fall har den reelle nedgangen i retinopatiforekomst vært større enn hva våre resultater viser.

Måling av glykosylert hemoglobin ble først tatt i bruk tidlig i 1980-årene, og de tidligste verdiene var ofte ikke å oppdrive i journalene. I gruppen med tidlig diabetesdebut kan HbA_{1c}-verdiene forut for øyelegeundersøkelsene derfor ha vært vesentlig annerledes enn våre registrerte HbA_{1c}-verdier. Det kan forklare at vi i denne gruppen ikke fant sammenheng mellom HbA_{1c}-verdi og forekomst av retinopati. I gruppen med sen diabetesdebut fant vi, som forventet, en sammenheng mellom høy HbA_{1c}-verdi og høy forekomst av proliferativ retinopati.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Litteratur

- Espeland K. Retinopatiutvikling blant personer med type 1-diabetes behandlet ved Endokrinologisk seksjon, St. Olavs hospital. Studentoppgave. Trondheim: Det medisinske fakultet, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet, 2008.
- Pickup JC, Williams G. Textbook of diabetes. Section 11; Diabetic eye disease, 48: Pathogenesis of diabetic eye disease, 49: Clinical features and management of diabetic eye disease. Oxford: Blackwell Science, 2003.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977–86.
- Hovind P, Tarnow L, Rossing K et al. Decreasing incidence of severe diabetic microangiopathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1258–64.
- Nordwall M, Bojestig M, Arnqvist HJ et al; Linköping Diabetes Complications Study. Declining incidence of severe retinopathy and persisting decrease of nephropathy in an unselected population of Type 1 diabetes—the Linköping Diabetes Complications Study. *Diabetologia* 2004; 47: 1266–72.
- Rossing P. The changing epidemiology of diabetic microangiopathy in type 1 diabetes. *Diabetologia* 2005; 48: 1439–44.
- Skrivarhaug T, Fosmark DS, Stene LC et al. Low cumulative incidence of proliferative retinopathy in childhood-onset type 1 diabetes: a 24-year follow-up study. *Diabetologia* 2006; 49: 2281–90.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703–13.
- Joner G, Brinchmann-Hansen O, Torres CG et al. A nationwide cross-sectional study of retinopathy and microalbuminuria in young Norwegian type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1992; 35: 1049–54.
- Lecaire T, Palta M, Zhang H et al. Lower-than-expected prevalence and severity of retinopathy in an incident cohort followed during the first 4–14 years of type 1 diabetes: the Wisconsin Diabetes Registry Study. *Am J Epidemiol* 2006; 164: 143–50.
- Henricsson M, Nyström L, Blohmé G et al. The incidence of retinopathy 10 years after diagnosis in young adult people with diabetes: results from the nationwide population-based Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS). *Diabetes Care* 2003; 26: 349–54.
- Olsen BS, Sjølie AK, Hougaard P et al; Danish Study Group of Diabetes in Childhood. A 6-year nationwide cohort study of glycaemic control in young people with type 1 diabetes. Risk markers for the development of retinopathy, nephropathy and neuropathy. *J Diabetes Complications* 2000; 14: 295–300.
- Lövestam-Adrian M, Agardh E, Agardh CD. The temporal development of retinopathy and nephropathy in type 1 diabetes mellitus during 15 years diabetes duration. *Diabetes Res Clin Pract* 1999; 45: 15–23.
- Hutchinson A, McIntosh A, Peters J et al. Effectiveness of screening and monitoring tests for diabetic retinopathy—a systematic review. *Diabet Med* 2000; 17: 495–506.
- Joner G, Søvik O. The incidence of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus 15–29 years in Norway 1978–1982. *Diabetologia* 1991; 34: 271–4.
- Skrivarhaug T, Bangstad HJ, Stene LC et al. Long-term mortality in a nationwide cohort of childhood-onset type 1 diabetic patients in Norway. *Diabetologia* 2006; 49: 298–305.
- Shankar A, Klein R, Klein BEK et al. Association between glycosylated hemoglobin level and cardiovascular and all-cause mortality in type 1 diabetes. *Am J Epidemiol* 2007; 166: 393–402.

Manuskriptet ble mottatt 16.4. 2009 og godkjent 16.9. 2010. Medisinsk redaktør Trine B. Haugen.

ANNONSE