



UiT

**NORGES
ARKTISKE
UNIVERSITET**

Det helsevitenskaplige fakultet

Langtidskomplikasjoner ved diabetes type 1 pasienter i Nord-Norge

Marcus Salaman og Eirik Sandnes

Masteroppgave i Medisin, profesjonsstudium juni 2019



Forord

Hensikten med dette prosjektet har vært å utvide vår kunnskap omkring et svært spennende fagfelt. Samtidig er det blitt nevnt for oss at resultatene fra denne studien kan bli benyttet til videre arbeid ved endokrinologisk seksjon, UNN. Dette har bidratt til endelig valg av tema, og samtidig vært en motivasjonsfaktor til å utføre et kvalitetsdyktig arbeid som det kan legges tillit til.

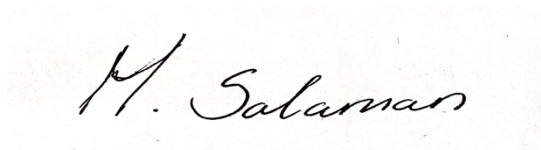
Prosjektet skylder en stor og varm takksigelse til en svært dyktig og eksepsjonell fagperson, som har påtatt seg rollen som veileder for oss under prosjektets gang.

Johan Svartberg

Dr.med. og seksjonsleder ved endokrinologisk seksjon, Medisinsk klinikk.
Professor ved Det helsevitenskapelige fakultetet, Universitetet i Tromsø.

Vi ønsker derfor å benytte oss av muligheten til å takke deg for ditt gode engasjement, fra start til slutt av dette prosjektet. Uten din gode veiledning så hadde prosjektoppgaven verken funnet sted eller utviklet seg i den retningen den har gjort.

Tusen takk til deg, fra oss.



Marcus Salaman



Eirik Sandnes

Oslo/Tromsø, mai 2019.

Sammendrag

Diabetes mellitus er en utbredt sykdom i Norge, og deles inn i type 1 og type 2. I dette prosjektet har valgt å rette fokuset mot prevalensen av langtidskomplikasjoner blant diabetes mellitus type 1 pasienter som følges opp av endokrinologisk seksjon ved UNN. Formålet er å undersøke hvilke typer langtidskomplikasjoner pasientene har fått av deres sykdom, om det foreligger kjønnsforskjeller og analysere risikofaktorene som kan bidra til å utvikle langtidskomplikasjonene. Data er blitt samlet inn ved hjelp av Noklus diabetesskjema, som utfylles ved aktuelle årskontroller. Resultatene fra Noklus skjema ble sendt videre inn til Norsk diabetesregister, der vi har hentet dataene våre fra. Langtidskomplikasjonene vi har sett på er nefropati, erektil dysfunksjon, retinopati, nevropati, koronarsykdom, hjerneslag, arteriell karkirurgi, amputasjon og diabetes fotsår. Ved hjelp av programvaren “Statistical Package for the Social Sciences” har vi utført ulike kvantitative analyser og parett t-test basert på disse langtidskomplikasjonene, og mulige risikofaktorer som HbA1c og durasjon. Pasientene i studien vår har hatt en gjennomsnittlig durasjon på 21,2 år, gjennomsnittlig HbA1c på 8,09%, der 43,2% har langtidskomplikasjoner til sin diabetes mellitus type 1. Analysene viser at det foreligger kjønnsforskjeller, hvor det er en høyere andel av komplikasjoner blant menn i forhold til kvinner. Retinopati har vist seg å være den mest utbredte komplikasjonen blant pasientene som er inkludert i studien. T-testene vi har utført viser at sykdomsdurasjon er signifikant korrelert med samtlige langtidskomplikasjoner ($p < .001$, karkirurgi $p = .005$). Videre viser det seg at det kun er koronarsykdom som er signifikant korrelert med HbA1c ($p = .005$), noe som kan være i strid med den allmenne oppfatningen av at HbA1c er en pådriver til alle langtidskomplikasjoner. Grunnet ulike feilkilder, som for eksempel manglende distinksjon i durasjonsvarighet, kan dette ha bidratt til konklusjonen. Noe som bør tas i betraktning og studeres videre.

Innhold

Innledning	1
Metode	4
Resultater	7
Prevalens	7
Disponerende faktorer for langtidskomplikasjoner	9
Disponerende faktorer korrelert mot enkeltkomplikasjoner	13
Diskusjon	16
Konklusjon	21
Litteraturliste	23
Litteraturevaluering	26

Innledning

Diabetes mellitus type 1, også kalt "sukkersyke" på folkemunne, er en sykdom som ikke er uvanlig for en lege å treffe i en klinisk hverdag. På grunn av den kliniske relevansen og interessen for fagfeltet har vi valgt oss dette som tema. Problemstillingen vi har valgt ble i utgangspunktet foreslått av vår veileder, da resultatene av dette er noe endokrinologisk seksjon ved UNN kunne benyttet seg av videre. Prosjektets formål har dermed vært å undersøke forekomsten av senkomplikasjoner blant diabetes type 1 pasienter, som følges opp av endokrinologisk seksjon ved UNN. Diabetes mellitus er en sykdom man har mye kunnskap om, men det eksisterer få tall på hvordan det foreligger med pasientene ved UNN.

Det er ikke ukjent at diabetes er knyttet til en rekke mikro- og makrovaskulære langtidskomplikasjoner. Tilstanden ble først beskrevet for mange hundre år siden, og har lenge vært assosiert med en betydelig redusert levealder. Fra antikken skrev Aretaeus i sine notater; "Diabetes er en underlig affeksjon, som ikke er særlig vanlig blant mennesker, og som smelter kjøtt og bein til urin". På slutten av 1800-tallet oppdaget Oscar Minowski og Joseph von Mering en assosiasjon mellom denne tilstanden og bukspyttkjertelen, og på tidlig 1900-tallet ble oppdagelsen av insulin et revolusjonerende fremskritt i behandlingen av sykdommen (1).

Diabetes er samlebetegnelse for flere undergrupper av tilstander, skilt fra hverandre basert på den patofysiologiske årsaken til sykdommen. Dagens klassifisering av diabetes skiller mellom type 1, type 2, svangerskapsdiabetes og andre spesielle former (1). Fellesnevneren for alle undergruppene er at blodsukkeret er forhøyet. Diabetes mellitus type 1, herav betegnet som DM1, er en autoimmun tilstand hvor det foregår en destruksjon av betacellene i de langerhanske øyene i Pankreas. Som en følge av dette minsker insulinproduksjonen i kroppen, som i utgangspunktet har som funksjon å stimulere til opptak av glukose i kroppens vev. Tilstanden er sterkt genetisk betinget, og det er oppdaget en predisposisjon ved genvariantene HLA DQ2/3, DR3/4, samt en rekke andre immunrelaterte gener (1). Det er fortsatt uklart, men det er noen teorier som antar at den autoimmune reaksjonen mot betacellene trigges av en infeksøs eller miljømessig faktor som opprettholdes av betacelle-spesifikke molekyler (2).

Sykdommen presenterer seg oftest i ung alder, men kan forekomme i alle aldersgrupper (2). Typiske tegn hos pasienten vil ofte være tørste, polyuri og vekttap. Ettersom sukkerholdig urin skaper et godt vekstmiljø for mange ulike organismer, så kan det også bidra til at pasienten presenterer seg med både sopp- og bakterieinfeksjoner i underlivet. Diagnostikken baserer seg på klinikken og blodprøver, slik som HbA1c, Fastende glukose i serum eller plasma, peroral glukosebelastningstest og tilfeldig blodsukker (1). Dersom tilstanden forblir uoppdaget eller ubehandlet vil de fleste etter hvert utvikle ketoacidose som komplikasjon. Dette er en livsfarlig tilstand, som i de verste tilfeller kan føre til dødelig utfall (3). Både behandling og kontroll hører hjemme i spesialisthelsetjenesten, og omfatter en årskontroll av pasientene hvor det kontrolleres for forandringer på mikro- og makrovaskulært nivå, erektil dysfunksjon og kognitiv funksjon (4). Også selve behandlingen av sykdommen hører hjemme i denne delen av spesialisthelsetjenesten, og retter seg mot å tilføre insulin til kroppen (1).

Selv om en pasient følges opp av spesialisthelsetjenesten og får behandling for sin sykdom, er det likevel en risiko for å utvikle en rekke langtidskomplikasjoner dersom blodsukkeret forblir høyt over tid. Disse kan deles inn i vaskulære og ikke-vaskulære komplikasjoner. De ikke-vaskulære omfatter gastroparese, infeksjoner, hudforandringer og hørselstap. De vaskulære komplikasjonene deles videre inn i mikro- og makrovaskulære komplikasjoner, og omfatter en rekke tilstander og organer (2). I vår oppgave skal vi i hovedsak fokusere på de mest sentrale langtidskomplikasjonene, som ofte er knyttet til det vaskulære.

Det ser ut til å være bred enighet om at hyperglykemi er den viktigste årsaksfaktoren for de mikrovaskulære komplikasjonene, og kan dermed forklare en stor andel av komplikasjonene både ved DM1 og DM2. Senkomplikasjoner oppstår vanligvis ved lang varighet av diabetes, dvs. durasjonen av sykdommen. Dette skjer ved en akkumulering av glukose, og at kroppen minnes tidligere høyere blodsukkernivåer, selv om blodsukkeret er blitt optimalisert i ettertid (definert som *glycemic memory* eller *legacy effect*). Videre synes det å være gjennomsnittsnivået av blodglukose (som da blir anslått ved HbA1c) og ikke svingningene i blodsukkeret som er viktigst. Også kjønnsforskjeller ser ut til å ha en betydning for komplikasjonene, dersom vi for eksempel ser på koronarsykdom (5).

Sammenlignet med andre land er DM1 en vanligere sykdom i Norge. Prevalensen ligger på rundt 28000 på landsbasis (6). På grunn av en slik høy sykdomsbyrde er det derfor viktig for

den allmenne folkehelsen hvordan behandling, oppfølgingen og prognosen er for denne pasientgruppen.

Hvis vi sammenligner Minowski's og Mering's tidsperiode med vår egen, finnes det i dag gode rutiner på både kontroll og behandling av sykdommen som gjør at levealderen for denne pasientgruppen blitt markant bedre. Likevel viser det seg at vi mangler relevante data om komplikasjonene i Norge. Innføringen av Noklus gir oss muligheten til å følge utviklingen av sykdommen både på landsbasis og lokalt. Av denne grunn ble det foreslått av veileder å rette studien mot hvordan langtidskomplikasjonene av sykdommen utvikler seg blant UNN Tromsø sin pasientgruppe. Fokuset vårt i dette prosjektet vil derfor være rettet mot å analysere prevalensen av langtidskomplikasjoner blant disse pasientene.

I ettertid av datainnsamlingen vår har det kommet nye retningslinjer for HbA1c verdier, der man går bort fra å bruke prosent, og går over til å benytte seg av mmol/mol. I de nye retningslinjene er behandlingsmål for HbA1c 53 mmol/mol, som svarer til 7.0%. Vi har i vår studie valgt å benytte oss av de gamle verdiene ettersom dataene våre er samlet inn ved bruk av prosentandel som verdi (7).

Metode

Vi benytter oss av en statistisk analyse som metode til å utføre denne studien, som er basert på en pasientserie av DM1 pasienter med bostedsadresse i Troms fylke.

Vi skal se på ulike variabler, som i følge litteraturen, forårsaker makro- og mikrovaskulære komplikasjoner ved DM1 (2). Vi tar utgangspunkt i følgende variabler;

- HbA1c
- Durasjon av sykdommen
- Kjønn
- Alder

De ovennevnte variabler vil videre knyttes til de ulike kjente komplikasjonene, for å undersøke om det kan være sammenhenger knyttet til dette. HbA1c nivåene som er brukt i datasettet er basert på gamle verdier. Komplikasjonene som det tas utgangspunkt i vil være følgende;

- Nyrestatus
- Erekttil dysfunksjon
- Retinopati
- Nevropati
- Koronarsykdom
- Hjerneslag
- Arteriell karkirurgi
- Amputasjon
- Diabetisk fotsår

For å kunne påvise eventuelle sammenhenger benytter vi oss av “Statistical Package for the Social Sciences”, heretter betegnet som SPSS, for å kartlegge datasettet. Ved hjelp av dette programmet vil de nevnte variablene analyseres opp mot komplikasjonene.

Dataene med langtidskomplikasjoner ble ført inn i “SPSS” numerisk, basert på om pasientene har langtidskomplikasjoner ved den aktuelle årskontrollen, eller tidligere har hatt det. Videre inneholder journalen utdypende informasjon i enkelte tilfeller, ved graden av komplikasjonene og eventuelt behandling.

Dataene er hentet fra Norsk diabetesregister og inneholder pasientenes alder, sykdomsvarighet, kjønn og HbA1c, samt komplikasjonene pasientene har til sin diabetes. Vi har selv kodet inn verdier på pasientene uten komplikasjoner, ettersom disse mangler i registeret, dette var nødvendig for å kunne kjøre statistiske analyser på dataene. For sammenhengsanalysene har vi brukt en uavhengig t-test, der vi har undersøkt forskjeller i gjennomsnittet mellom de som har komplikasjoner, både som gruppe og med enkeltkomplikasjoner. Her har vi gruppert pasienter, som for eksempel har oppgitt at de har hatt diabetisk fotsår, slik at de som har hatt fotsår en gang og flere ganger havner i samme gruppe. Dette gjelder også nefropati, retinopati og amputasjoner. I datasettet er verdiene for HbA1c angitt i prosent, og følger dermed den gamle standarden.

Dataene fra Norsk diabetesregister viser per 2017 at det er registrert totalt 662 pasienter med diabetes mellitus type 1 ved UNN Tromsø. Av disse er det registrert 362 menn og 300 kvinner. Barn under 18 år er ikke inkludert, da disse er under kontroll ved pediatrik avdeling.

Med utgangspunkt i at vi har vasket datasettet vårt med 662 pasienter, har vi derfor endt opp med 634 pasienter som vi har inkludert i våre analyser. Av disse har 274 pasienter fått påvist én eller flere komplikasjoner. En større andel på 360 pasienter har ingen rapporterte komplikasjoner.

I datasettet vårt var det 11 pasienter som hadde oppgitt “ja” på spørsmålet om de har noen komplikasjoner, men som hadde svart “nei” på samtlige spørsmål om de enkelte komplikasjonene. Disse har vi tolket som at ikke har komplikasjoner.

Hos 13 pasienter ble det registrert “nei” på spørsmålet om de har komplikasjoner, men hvor de likevel hadde registrert én enkeltkomplikasjon. Disse endret vi fra “nei” til “ja” på spørsmålet om vedkommende hadde hatt komplikasjoner til sin sykdom.

14 pasienter hadde ukjent status på komplikasjoner, i tillegg til at de ikke hadde oppgitt noen enkeltkomplikasjoner, disse pasientene ble ekskludert. Det var i tillegg 14 pasienter med manglende data som også ble ekskludert. Vi har derfor tatt utgangspunkt i at 28 pasienter er registrert som “missings”.

Norsk diabetesregister er samtykkebasert og godkjent av datatilsynet. I tillegg er vårt datasett fullstendig anonymisert, og det er da ikke behov for å søke godkjenning fra “Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk” for å kunne gjennomføre studien.

Resultater

I gjennomgangen av datasettet tar vi først utgangspunkt i prevalensen av ulike langtidskomplikasjoner i de forskjellige gruppene. Deretter ser vi på disponerende faktorer og hvordan disse påvirker prevalensen av langtidskomplikasjonene ved hjelp av en paret t-test.

Prevalens

Vi har undersøkt gjennomsnittsalder og gjennomsnittsdurasjon av sykdommen, samt de ulike prevalensene og total prosentandel av komplikasjoner i *tabell 1*. Videre kan det være hensiktsmessig å kategorisere komplikasjonene i forhold til de ulike kjønnene, for å undersøke om det er vesentlige forskjeller mellom menn og kvinner, med tanke på prevalens av langtidskomplikasjoner.

Tabell 1.

	Total (med komplikasjoner)	Mann	Kvinne
Gjennomsnittsalder (SD), år	44,5 (15,9)	44,8 (16,2)	44,3 (15,6)
Gjennomsnittsdurasjon av diabetes (SD), år	21,2 (13,3)	21,8 (13,9)	20,4 (12,6)
Gjennomsnitt HbA1c (SD), %	8.09 (1.40)	8.17% (1.44)	8.00% (1.34)
Langtidskomplikasjoner, ja %	43.2	48.5	37.0
Nefropati, ja %	14,6	17,9	10,7
Erekttil dysfunksjon, ja %	25,6*	25,6	-
Retinopati, ja %	33,3	35,1	31,2
Nevropati, ja %	8,6	10,8	5,9
Koronarsykdom, ja %	6,5	8,4	4,1
Hjerneslag, ja %	2,2	3,1	1,0
Arteriell karkirurgi, ja %	2,2	2,5	1,7
Amputasjon, ja %	0,8	0,9	0,7
Diabetes fotsår, ja %	3,1	4,8	1,0

Tabell 1 viser gjennomsnittsalderen til studiepopulasjonen som har komplikasjoner, gjennomsnittsdurasjon av sykdommen for pasienter som har komplikasjoner, samt gjennomsnittlig HbA1c for pasienter med sykdommen, med kjønnsinndeling. Tabellen viser også prevalensen av de ulike langtidskomplikasjonene i studiepopulasjonen fordelt på de ulike kjønn.

Det vises til en gjennomsnittsalder på 44,5 år for pasientene inkludert i vår studie, som er relativt likt for menn og kvinner. Gjennomsnittsdurasjonen av sykdommen er 21,2 år for pasientene, også her er det relativt likt mellom menn og kvinner. Gjennomsnittlig HbA1c for pasientene våre er 8,09% for hele populasjonen sammenlagt.

Når det gjelder komplikasjonene, så er det først og fremst verdt å nevne at 43,2% av pasientene har utviklet langtidskomplikasjoner. Kjønnfordelingen er påfallende ved at 48,5% av mennene inkludert i analysen har oppgitt langtidskomplikasjoner, mot 37,0% av kvinnene. Dette kan observeres i alle enkeltkomplikasjonene, hvor menn er overrepresentert i forhold til kvinner. Det er verdt å legge til at den høyere andelen langtidskomplikasjoner blant menn også kan skyldes gruppen med erektil dysfunksjon, som utelukkende rammer menn.

Videre vises det til retinopatigruppen, hvor 33,3% av pasientene med komplikasjoner har oppgitt at de har dette som en langtidskomplikasjon. Dette utgjør den største gruppen av langtidskomplikasjoner og er relativt likt mellom menn og kvinner. Blant 25,6% av mennene er erektil dysfunksjon en komplikasjon til deres diabetes sykdom. Dessuten kan det bemerkes en andel på 14,6% av totalpopulasjonen som har utviklet nefropati. Men kjønnsforskjellene viser at 17,9% av mennene i studien har utviklet nefropati, mot kun 10,7% av kvinnene.

Vi gjorde også en undersøkelse på antallet langtidskomplikasjoner blant pasientene i studien. I *tabell 2* vises derfor fordelingen av pasienter basert på antallet langtidskomplikasjoner.

Tabell 2

Antall komplikasjoner	Antall	Prosent
Ingen	360	56.8
1	127	20.0
2	78	12.3
3	39	6.2
4	17	2.7
5	7	1.1
6	3	0.5
7	3	0.5

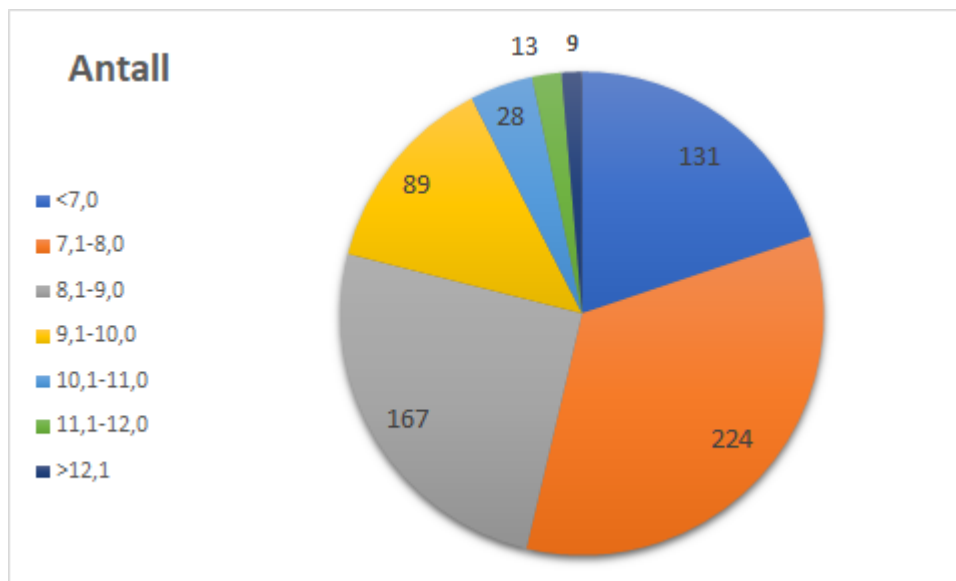
Tabell 2 viser fordelingen av antall komplikasjoner i studiepopulasjonen. Ingen pasienter har flere enn 7 langtidskomplikasjoner.

Fra tabellen kan det bemerkes at det er flest pasienter, 127 stykker, i kategorien som kun har én langtidskomplikasjon. Videre er det påfallende at kun 30 pasienter har oppgitt flere enn 3 komplikasjoner. Ingen av pasientene har flere enn 7 langtidskomplikasjoner til sin diabetes.

Disponerende faktorer for langtidskomplikasjoner

I mange faglitterære verk blir det ofte nevnt at HbA1c kan være den viktigste prediktoren for langtidskomplikasjoner (5), og av denne grunn er det for oss svært interessant å se på fordelingen av komplikasjoner basert på nettopp denne faktoren. Vi har her valgt å benytte oss av en laveste cut-off verdi på 7%.

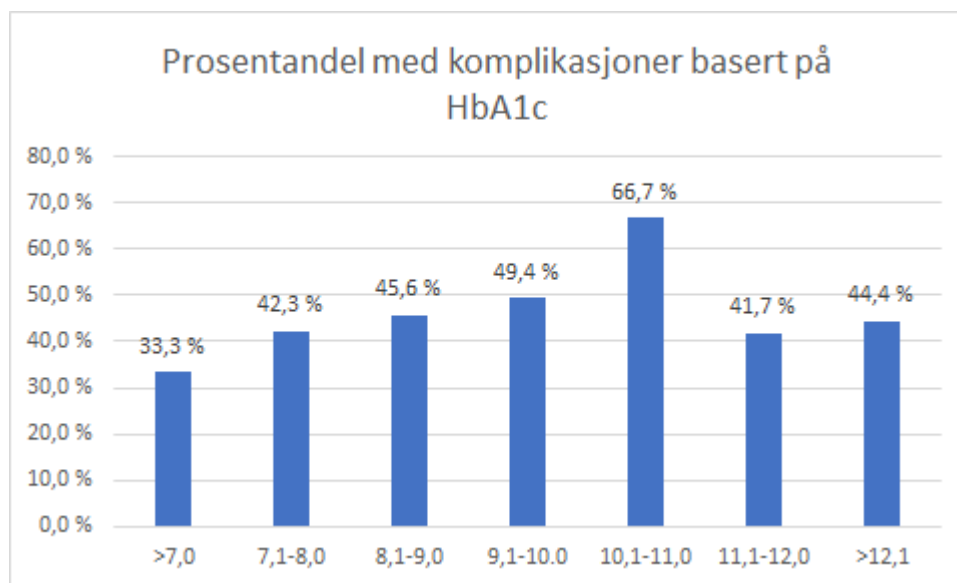
Figur 1.



Figur 1 viser fordelingen av HbA1c nivået i studiepopulasjonen i ett sektordiagram. Diagrammet starter på HbA1c 7.0%, ettersom dette er behandlingsmålet. Svært få pasienter hadde HbA1c over 12.1%, og dette er dermed satt som øvrige grense.

Sektordiagrammet i figur 1 viser antallet pasienter som faller inn i de ulike kategoriene av HbA1c nivå. Her kan det belyses at de fleste pasientene har en HbA1c verdi på mellom 7,1% og 8,0%. Det er svært få av pasientene som har en HbA1c verdi over 10,0%. Men om det tas utgangspunkt i antallet komplikasjoner, sett i sammenheng med HbA1c verdier, vil det være et annerledes bilde. Dette kan sees i figur 2.

Figur 2.

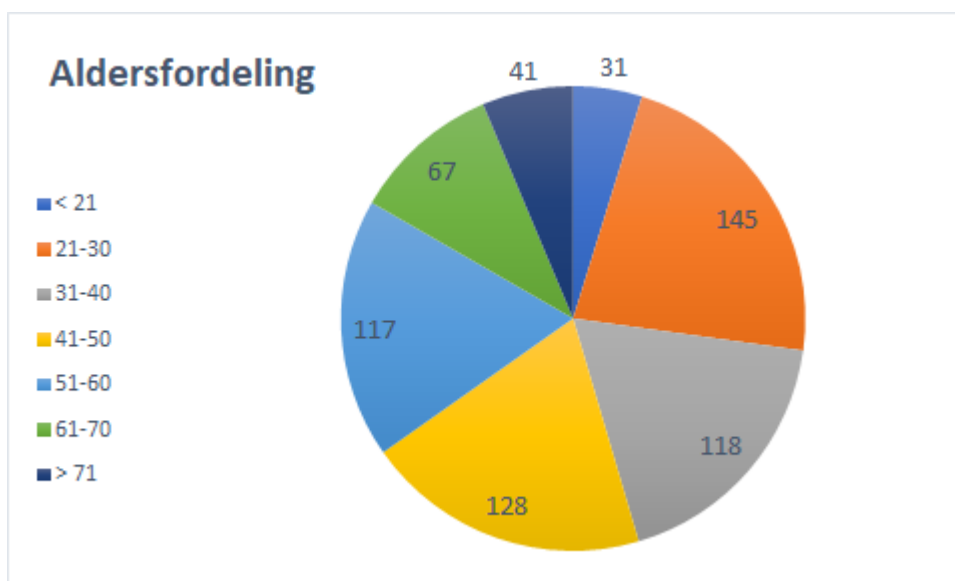


Figur 2 viser prosentandelen av pasienter som har langtidskomplikasjoner innenfor de ulike HbA1c kategorienet. Det tas ikke hensyn til størrelsen på gruppene i denne tabellen.

Generelt bemerkes det en liten økning av komplikasjoner blant pasientene. Kategorien som inneholder HbA1c verdier mellom 10,1-11,0% inneholder den største andelen komplikasjoner, hvor 66,7% av pasientene med dette HbA1c nivået har komplikasjoner. Ellers er det en relativ lik fordeling av komplikasjoner mellom de ulike HbA1c verdiene.

Det er også interessant å vite noe om fordelingen av komplikasjoner blant de ulike aldersgruppene. Her er materialet inndelt i tiårsperioder for å gjøre dataene mer oversiktlig. I Figur 3 illustreres fordelingen av pasientene i de ulike aldersgruppene, mens det i figur 4 vises prosentandelene i de ulike aldersgruppene som har langtidskomplikasjoner.

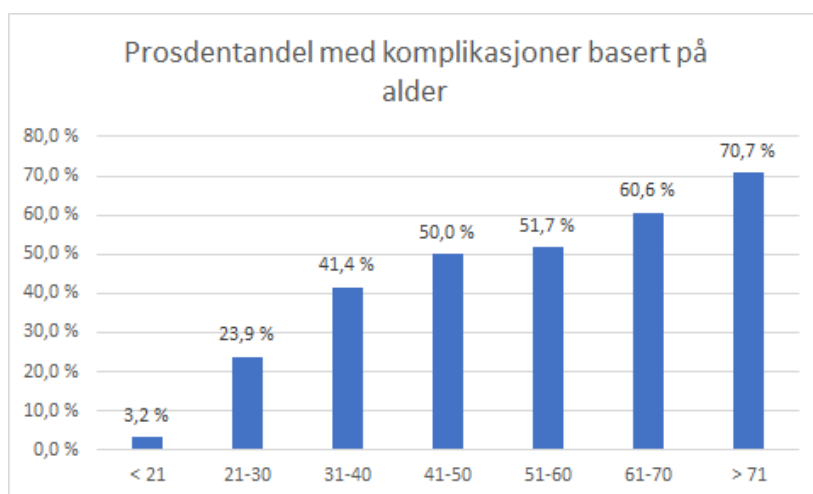
Figur 3.



Figur 3 viser den numeriske aldersfordelingen i studiepopulasjonen, i ett sektordiagram. Gruppen <21 år er svært liten ettersom pasienter under 18 år ikke er inkludert.

Den største pasientgruppen er aldersgruppen som omfatter pasienter mellom 21 til 30 år. Hvis vi beveger oss til figur 4, så viser analysene våre at det er en økning av komplikasjoner med alderen. Den høyeste andelen av langtidskomplikasjoner finner vi blant den eldste pasientgruppen, over 70 år. Her er det viktig å bemerke at det er omtrentlig like mange pasienter innenfor hver gruppe, men at det i gruppen for pasienter under 21 år, 61-70 år og over 71 år er kun 31, 67 og 41 pasienter respektivt, som det kommer av figur 3.

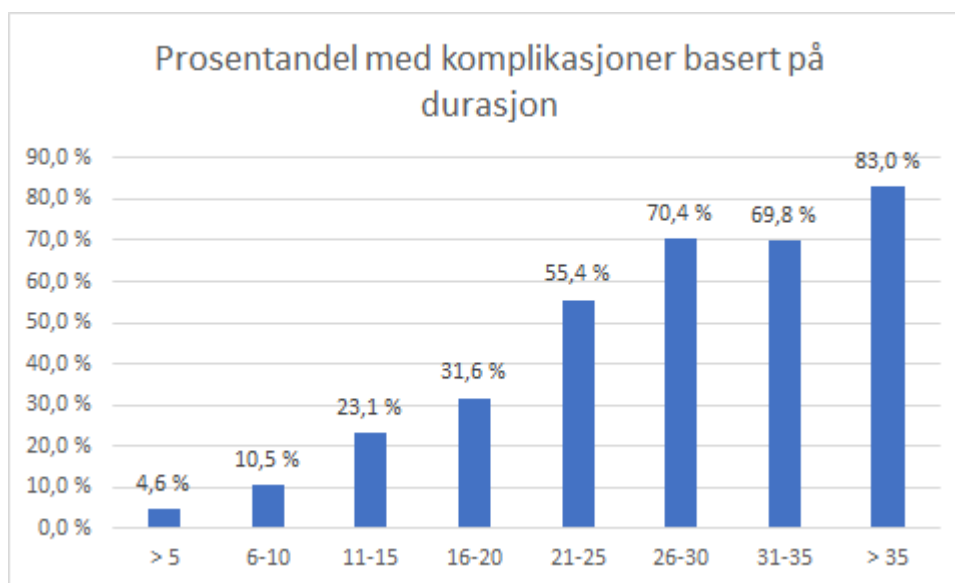
Figur 4.



Figur 4 viser hvor mange pasienter i prosent som har langtidskomplikasjoner innenfor de ulike aldersgruppene.

Tallene på langtidskomplikasjoner fordelt over forskjellige aldersgrupper er nyttige, men kan også være noe upraktisk med tanke på at det varierer i forhold til hvor lenge de ulike pasientene har hatt sykdommen sin. Derfor er det også nyttig å vite noe om durasjonen av sykdommen knyttet til langtidskomplikasjonene. Intervallene for durasjonstiden er delt opp i en 5-årsperiode og illustreres i *figur 5*.

Figur 5.



Figur 5 viser prosentandelen av pasienter som har utviklet langtidskomplikasjoner, basert på hvor lenge pasientene har hatt diagnosen DMI.

Som en vil forvente, så er det en økning av komplikasjoner desto lengre en har hatt diabetes. Ved sykdomsvarighet under fem år er det 95,4% som er foruten komplikasjoner. Ved sykdomsvarighet over 35 år er det 83% som vil ha én eller flere komplikasjoner relatert til deres diabetes. Den største økningen sees ved overgangen mellom 16-20 års og 21-25 års sykdomsvarighet, her er det altså en endring på 23,8% i prevalensen av komplikasjonene.

Disponerende faktorer korrelert mot enkeltkomplikasjoner

Vi ønsker nå å relatere de tre variablene HbA1c, durasjonen av sykdommen og kjønn opp mot de ulike enkeltkomplikasjonene. Vi begynner derfor med å korrelere durasjon med de enkelte langtidskomplikasjonene. Dette vises i *tabell 3*.

Tabell 3:

Komplikasjoner	Gjennomsnitt uten komplikasjoner, år	Gjennomsnitt med komplikasjoner, år	Signifikans	Forskjell i gjennomsnitt, år	Konfidensintervall, år
ED	17.51	32.28	< 0.001**	14.78	18.01-11.45
Amputasjon	21.11	46.80	< 0.001**	25.69	37.24-14.15
Karkirurgi	21.08	31.14	0.005*	10.06	17.07-3.04
Koronarsykdom	20.30	34.74	<0.001**	14.44	18.42-10.46
Diabetes fotsår	20.78	37.75	<0.001**	16.97	22.75-11.19
Nefropati	19.46	31.44	<0.001**	11.98	14.72-9.23
Retinopati	16.20	31.67	<0.001**	15.47	17.30-13.64
Hjerneslag	21.00	35.07	<0.001**	14.07	21.03-7.10
Nevropati	19.95	34.98	<0.001**	15.03	18.52-11.54
Komplikasjoner	14.95	30.38	<0.001**	15.43	17.18-13.69

Tabell 3 er basert på en paret t-test, der man tar utgangspunktet i gjennomsnittsdurasjonen til gruppene med og uten komplikasjoner. * Signifikansnivå $P < 0.005$, ** Signifikansnivå < 0.001 .

Som det kommer av tabell 3, så har alle de ulike langtidskomplikasjonene til DM1 en signifikant sammenheng med durasjonen av sykdommen. Gjennomsnittsdurasjonen for pasienter uten komplikasjoner er mye lavere enn for pasientene med komplikasjoner. Eksempelvis kan koronarsykdom nevnes, der durasjonen av DM1 er i snitt 14,44 år ($P < 0.001$) lengre for de som har koronarsykdom, enn de som ikke har koronarsykdom. For amputasjoner er forskjellen i gjennomsnitt opp til 25,69 år ($P < 0,001$) lengre durasjon for de som har gjennomgått amputasjoner, enn for de som ikke har det.

Konfidensintervallene med 95% viser en nedre grense på minst 10 års forskjell for nevropati, retinopati, diabetisk fotsår, koronarsykdom, amputasjon og erektil dysfunksjon. For hjerneslag og nefropati er konfidensintervallet lavere, ned mot henholdsvis 7,10 år og 9,23 års forskjell. Det laveste konfidensintervallet ser vi ved karkirurgi, der intervallet går fra 17,07 år, ned mot 3,04 års forskjell i durasjon mellom gruppene med og uten karkirurgi.

Vi ser videre på HbA1c som faktor i utviklingen av langtidskomplikasjoner.

Tabell 4.

Komplikasjoner	Gjennomsnitt uten komplikasjoner	Gjennomsnitt med komplikasjoner	Signifikans	Forskjell i gjennomsnitt	Konfidensintervall HbA1c
ED	8.161	8.111	0.790	0.503	-0.3214 - 0.4221
Amputasjon	8.084	7.680	0.564	0.404	-1.3728 - 2.1814
Karkirurgi	8.085	7.921	0.648	0.163	-0.5901 - 0.9170
koronarsykdom	8.048	8.617	0.005*	0.568	-0.9571 - -0.1792
Diabetes fotsår	8.080	8.105	0.926	0.025	-0.5716 - 0.5224
Nefropati	8.058	8.210	0.331	- 0.152	-0.4586 - 0.1555
Retinopati	8.008	8.225	0.056	0.216	-0.4379 - 0.0056
Hjerneslag	8.079	8.171	0.667	0.092	-0.3214 - 0.4221
Nevropati	8.048	8.262	0.304	-0.2134	-0.6249 - 0.1982
Komplikasjoner	7.949	8.237	0.009*	-0.2873	0.5033 - -0.0714

Tabell 4 viser en paret t-test med utgangspunkt i gjennomsnittlige HbA1c verdier for gruppene med og uten komplikasjoner. *Signifikansnivå $p < 0.01$

Vi ser her at gjennomsnittet av HbA1c verdiene kun er signifikant forskjellig for koronarsykdom ($P < 0.01$). Her har pasientene med koronarsykdom i snitt 0,5682% høyere HbA1c, enn pasientene uten koronarsykdom. Videre er det også utført en analyse på komplikasjoner i sin helhet, som viser at de med komplikasjoner har en gjennomsnittlig HbA1c som er 0.2873% høyere enn de uten komplikasjoner (dette resultatet er signifikant ($P < 0.01$)).

Diskusjon

Ved å undersøke prevalensen av langtidskomplikasjoner, så har vi bemerket oss at det foreligger enkelte kjønnsforskjeller relatert til DM1. Når en ser på epidemiologien til denne sykdommen er det derfor viktig å ta i betraktning at statistikken kan være annerledes for det ene til det andre kjønn. Som vi har poengtert fra *tabell 1* så viser funnene våre at det er en noe høyere forekomst av totalkomplikasjoner blant menn, sammenlignet med kvinner. Skillet utmerker seg også når vi ser på kjønnsfordelingene ved hver av de enkelte komplikasjonene. Her kan det observeres at det faktisk kun er retinopati, karkirurgi og amputasjon som viser seg å være tilnærmet likt fordelt mellom kjønnene. Menn dominerer ellers med en høyere prevalens blant alle enkeltkomplikasjonene i vår studie.

Kardiovaskulær sykdom er en av de mest fryktede langtidskomplikasjonene til diabetes, og risikoen for dette øker for pasienter med DM1 (8). Vi kan se nærmere på prevalensen av kardiovaskulære hendelser. Funnene våre indikerer at menn med diabetes har en høyere prevalens av koronarsykdom. Dette kan støttes opp av en studie utført i USA som viser at menn med diabetes har en 6 til 8% høyere risiko for å utvikle koronarsykdom sammenlignet med kvinner som har samme sykdom (8), men det er likevel en del kontroversielle data rundt kjønnsfordeling og koronarsykdom, som komplikasjon til diabetes.

Vi ønsker spesielt å nevne en svensk kohortstudie fra 2017 som peker på at kvinner med DM1 har en forhøyet risiko for koronarsykdom, sammenlignet med den friske befolkningen. Friske menn har i utgangspunktet en større risiko enn kvinner for å utvikle koronarsykdom, men for pasienter med DM1 er det imidlertid like stor risiko for å utvikle koronarsykdom for begge kjønn. Dette kan bety at den relative risikoen for kvinner er høyere sammenlignet med menn (9). Våre funn indikerer imidlertid at 18,4% av mennene som er involvert i studien vår enten har eller har hatt koronarsykdom, sammenlignet med kvinnene i studien hvor 10,5% hadde utviklet koronarsykdom. Det er her viktig å påpeke at den nevnte studien også inkluderer kardiovaskulær død og ikke bare koronarsykdom, men vår studie inkluderer ikke pasienter som dør av koronarsykdom. Hereditet, overvekt, røyking, blodtrykk og lipidnivåer i blodet er faktorer som er sterkt knyttet til utvikling av koronarsykdom (9). At disse faktorene har spilt en rolle i resultatene våre er nærliggende å tro, og kan være en tilliggende feilkilde til våre resultater da dette ikke er tatt hensyn til i vår studie. Det kan dermed tenkes at helsen til den kvinnelige populasjonen i vår studie er jevnt over bedre enn den mannlige.

Analysen vår viser at retinopati er den vanligste langtidskomplikasjonen til DM1 for pasientene ved endokrinologisk seksjon, UNN. Ifølge tall fra en øyestudie som er basert på Tromsøundersøkelsen (2008), så hadde 78% av pasienter med DM1 utviklet retinopati, dette med en sykdomsvarighet på median 25.1 år (10). Denne studien har tatt utgangspunkt i pasienter som er i alderen 46 til 87 år. Men på grunn av at studien vår også inkluderer bredere aldersfordeling og sykdomsdurasjon, så er det en diskrepans mellom pasientutvalget fra Tromsøstudien og vår egen. Blant pasientene i vår studie var prevalensen av retinopati 33% for hele populasjonen. Forskjellen i tallene kan trolig forklares ved at vår populasjon er yngre og at noen av pasientene våre har gått med sykdommen over kortere tid, som igjen er en viktig faktor ved langtidskomplikasjoner. Gjennomsnittsdurasjonen av sykdommen er riktignok ganske lik mellom begge studier, henholdsvis 21,2 i vår studie og 25.1 i deres.

En annen nevneverdig faktor er at Noklus skjemaet fungerer som et utgangspunkt i vår studie, og som potensielt kan være utsatt for feilrapportering av retinopati prevalensen. Vår studie baserer seg på at pasienten er klar over egen komplikasjon, eller at den undersøkende legen har det registrert i sitt system at det foreligger en retinopati hos pasienten. Det kan derfor være nærliggende å tro at det har forekommet underrapportering i vår studie (11). En annen norsk studie viser imidlertid at det foreligger retinopati blant cirka 25-30% av pasientene med DM1, etter 15 års durasjon (12). Resultatene fra denne studien kan dermed vise seg å være forenelig med resultatet fra vår analyse, som viser at 33% av populasjonen utviklet retinopati etter en gjennomsnittsdurasjon på 21,2 år.

25,6% av mennene i studien har oppgitt erektil dysfunksjon som en komplikasjon til deres DM1. Erektile dysfunksjoner er et begrep som brukes for å forklare redusert/manglende evne til reising av penis, redusert/manglende evne til orgasme eller ejakulasjonsforstyrrelser (13). Tilstanden kan dermed omfatte mer enn den allmenne oppfatningen av dette begrepet, noe som igjen kan bidra til feilrapportering. Men på motsatt hold kan det også være flere faktorer som spiller inn ved en slik tilstand. Det regnes at 80% av tilfellene ved erektil dysfunksjon er organisk betinget, hvor årsakene strekker seg i et stort spenn. Forskjellige sykdommer, skader, medisinske og kirurgiske intervensjoner kan være sterke støttespillere ved en slik tilstand. Legemidler som for eksempel SSRI, alfablokkere og antihypertensiva er eksempler på medikamenter som kan være bidragsyttere. For ikke å snakke om de psykologiske faktorene, som trolig bidrar til de resterende 20% av de som ikke er organisk betingede (13). Likevel er det grunn til å legge noe tyngde ved resultatet fra analysen, da diabetes er antatt å være en sentral årsak til denne tilstanden grunnet de vaskulære og nevrogene endringene det fører med

seg. I følge DCCT studien, viste det seg at en tredel av pasientene opplevde potensproblemer etter 16 års oppfølging av deres DM1. Dette samsvarer godt med våre resultater (14).

Når det gjelder nefropati så viser studien vår at 14,6% av pasientene med komplikasjoner utvikler dette. Her er det en relativt stor forskjell mellom kjønnene, henholdsvis 17,9% ved menn og 10,7% ved kvinner. Ifølge studier gjort i Finland, så har omtrentlig 30% av pasientene diagnostisert med DM1 mikroalbuminuri etter 20 års sykdomsdurasjon. Av disse utvikler 2.2% endestadiesykdom eller transplantasjonskrevende nyresvikt etter 20 år fra sykdomsdebut (15). Dette samsvarer ikke med våre data ettersom vi har en relativt lavere insidens av nefropati, og andelen pasienter med langt kommet eller transplantasjonskrevende sykdom er svært lav. Det som videre er bemerkelsesverdig med våre data er at det er en diskrepans mellom kjønnene angående nefropati. Her utvikler 17,9% av mennene en grad av nefropati, men kun 10,7% av kvinner. Dette kan til en viss grad understøttes av en studie gjort i 2017 som ser på endestadie nyresykdom, der kvinner har 39% lavere risiko for å utvikle langt kommen nyresvikt som følge av diabetes (16). Ettersom insidensen av endestadiesykdom er høyere for menn, kan det være nærliggende å tro at også flere menn vil ha tilfelle av lettgradig sykdom, men vi har ikke funnet tall som sammenligner menn og kvinners insidens av mikroalbuminuri.

Gjennomsnittsalderen blant pasientene i studien vår er 44,5 år med et standardavvik på 15,9. Som tidligere forklart, så er det viktig å nevne at pasienter under 18 år ikke er inkludert i studien, da denne gruppen følges opp av pediatrik avdeling. Videre så har pasientene en gjennomsnittlig durasjon på 21.2 år, med et standardavvik på 13,3. Disse tallene er relativt like mellom kjønnene. Blant denne gruppen var det da 43,2% som utviklet en eller flere langtidskomplikasjoner. Det er viktig å ta med i betraktningen at en høy alder på populasjonen kan predisponere for ulike komplikasjoner som også kan være en følgetilstand av økende alder. Eksempler på dette kan være koronarsykdom, erektil dysfunksjon og hjerneslag (17).

Men sykdomsdurasjonen er til en grad uavhengig av dette og kan derfor være et bedre mål for å sammenligne prevalensen av komplikasjoner.

T-testene vi har benyttet angir en sammenheng mellom durasjonen og utvikling av enkeltkomplikasjoner. Hvis vi ser nærmere på de enkelte komplikasjonene så kan vi bemerke at alle komplikasjonsgruppene er signifikant forskjellig fra hverandre med tanke på durasjonene. Pasientene med de ulike komplikasjonene har en signifikant forhøyet gjennomsnittlig durasjon, sammenlignet med pasientene foruten komplikasjoner. Herunder ser vi at gjennomsnittsdurasjonen for pasientene som ikke har utviklet komplikasjoner til sin

diabetes er på kun 15 år, hele 6.2 år lavere enn totalpopulasjonens durasjon, og 15.3 år lavere enn populasjonen som har utviklet komplikasjoner. Dette er også en indikasjon på at durasjon er en viktig variabel for utviklingen av diabeteskomplikasjoner. Til sammenligning ligger gjennomsnittlig HbA1c hos pasientene uten komplikasjoner på 7.95%, og hos pasienter med komplikasjoner ligger det på 8.24%. Gjennomsnittlig HbA1c for hele populasjonen ligger på 8.09%. Det er med andre ord en liten forskjell i HbA1c, men standardavviket overskrider grensene med god margin.

Majoriteten i vår populasjon har en HbA1c over det anbefalte HbA1c-nivået i henhold til retningslinjene, som tilsier at behandlingsmålet burde være omkring 53 mmol/mol (7%) (18). Dette fordi HbA1c omkring dette nivået er vist å redusere mikrovaskulære og nevrologiske komplikasjoner (19).

I følge *figur 2* er det 42,3% av pasientene som har komplikasjoner ved en HbA1c mellom 7,1-8,0. Til sammenligning er det 41,7% av pasientene som har komplikasjoner ved en HbA1c mellom 11,1-12,0 og 44,4% av pasientene som har komplikasjoner ved en HbA1c over 12,1. Dette står i motsetning til etablerte oppfatninger om at det oppstår færre komplikasjoner med lavere HbA1c (5). Dette kan skyldes at i vårt pasientgrunnlag er det noen få pasienter som har svært høye HbA1c nivåer (over 9%), som igjen kan skyldes at pasienter med kort sykdomsvarighet eller som tidligere har hatt dårlig kontroll på blodsukkeret, vektlegges for mye i den statistiske analysen. Eksempelvis er det noen unge pasienter som nylig har blitt diagnostisert med DM1, og som ikke har kontroll på blodsukkeret ennå. Disse pasientene har ennå ikke gått gjennom tilstrekkelig tid til å utvikle langtidskomplikasjoner, til tross for høye HbA1c nivåer. På den andre siden er det flere pasienter som har lang sykdomsvarighet og har fått kontroll på blodsukkeret sitt etterhvert, men kanskje tidligere har hatt høy HbA1c. Disse pasientene vil ha normal HbA1c, men kan ha flere komplikasjoner, noe som kan påvirke de statistiske analysene.

Det kan også være at enkelte pasienter i gruppene med høy HbA1c har mer enn én komplikasjon, noe som ikke vil gi utslag i vår analyse, men som kan bety at HbA1c har større innvirkning på komplikasjoner enn det som vises i analysen. Og av dette kan det derfor være at komplikasjonsandelen (*figur 2*) for de med høye HbA1c nivåer framstår lavere enn det i følge teorien ellers burde vært. Dette kan også være mulig forklaring til hvorfor HbA1c ikke er signifikant korrelert til noen av enkeltkomplikasjonene (*tabell 3*), ettersom høye HbA1c nivåer ikke nødvendigvis gir komplikasjoner, men også kan være påvirket av andre faktorer som for eksempel blodtrykk, lipidprofil, røyking og andre faktorer (20). Det er også verdt å

nevne at det nylig ble publisert en studie som viser at en relativ stor andel av diabetes pasientene ved UNN ikke møter opp til årlige årskontroller, og dermed unngår optimal behandling (21). Pasienter som ikke møter til årskontroller vil ikke bli inkludert i datasettet, men dersom noen pasienter ikke møter ett år, men derimot møter neste år, vil ikke oppfølgingen bli optimal for disse pasientene, men likevel bli inkludert i datasettet når de møter opp. Det er ikke urimelig å tro at denne pasientgruppen også vil kunne ha en innvirkning på resultatet vårt.

Hvis vi ser nærmere på den statistiske analysen som er gjort med t-test, for å undersøke gjennomsnittlig HbA1c verdi for pasienter med og uten komplikasjoner, så ser vi at det kun er koronarsykdom som er signifikant. Dette går imot den allmenne oppfattelsen av at HbA1c er driver for utviklingen av langtidskomplikasjoner. De fleste av enkeltkomplikasjonene var ikke signifikante og hadde en gjennomsnittlig HbA1c verdi som var lik gruppen som var uten komplikasjoner. Dette kan skyldes flere faktorer. Som tidligere nevnt har studien vår bestått av enkelte "outliers", pasienter med høy HbA1c som nylig har fått diagnosen DM1 og pasienter som har hatt diagnosen DM1 i mange år, men som på nåværende tidspunkt har et stabilt blodsukker. Disse pasientene vil kunne påvirke den gjennomsnittlige HbA1c verdien for analysene, som baserer seg på komplikasjoner med lavt antall pasienter, slik som amputasjoner og hjerneslag. Det ble derfor utført en test av gjennomsnittlig HbA1c til pasienter med og uten noen former for komplikasjoner. Denne analysen har flere pasienter, og blir ikke i like stor grad påvirket av outliers.

Konklusjon

Hensikten med dette prosjektet har vært å undersøke prevalensen av langtidskomplikasjoner, samt ulike risikofaktorer som er knyttet til DM1 blant pasientene som følges opp av endokrinologisk seksjon ved UNN. Pasientene som er inkludert omfatter en bred aldersgruppe, fra 18 år og oppover, hvor gjennomsnittsalderen er 44,5 år. Durasjonen av sykdommen er en svært viktig faktor ved utvikling av langtidskomplikasjoner, hvor gjennomsnittet av denne er 21,2 år blant pasientene i vår studie. Resultatene våre indikerer at det er en høyere prevalens av langtidskomplikasjoner blant menn i forhold til kvinner, men hvor den relative risikoen antas å være høyere for kvinnene. Retinopati er den komplikasjonen som har vist seg å være mest utbredt blant pasientene som følges opp av UNN, hvor det er oppgitt at 33% av den totale populasjonen har dette som en komplikasjon til deres diabetessykdom. Studien peker mot at durasjon er en viktig faktor for utvikling av langtidskomplikasjoner, dette fordi alle komplikasjonene er signifikant korrelert med durasjonen av sykdommen. Videre er gjennomsnittsdurasjonen for pasienter uten komplikasjoner kun 14,95 år, mot gjennomsnittsdurasjonen for pasienter med komplikasjoner 30,38 år, dette i sammenligning med studiepopulasjonens gjennomsnittsdurasjon på 21,2 år. Dagens retningslinjer tilsier at behandlingsmålet ved DM1 bør være omtrentlig 53mmol/mol, som tilsvarer 7% i den gamle måleenheten som vi har brukt i vår studie. Den statistiske analysen våres har vist at majoriteten av pasientene ligger på en HbA1c mellom 7,1-8%. Dog viser det seg at det er flest komplikasjoner knyttet til gruppen som har HbA1c 10,1-11,0%, hvor hele 66,7% av pasientene har komplikasjoner til deres sykdom. Et bemerkelsesverdige punkt er at den statistiske analysen vi har gjort med t-test viser at de fleste enkeltkomplikasjonene ikke er signifikant korrelert med HbA1c. Det er faktisk kun koronarsykdom som har vist seg å være signifikant. Dette resultatet har vist seg å være stikk i strid med den allmenne oppfatningen av at det er HbA1c som er driver for utviklingen av langtidskomplikasjoner. Funnene våre er meget interessante og spennende, men må tolkes med forsiktighet. Dette fordi denne studien er basert på et spørreskjema som enten er utfylt av lege eller pasient, noe som legger til rette for mistolkninger og feilregistreringer. Pasienter som har hatt sykdommen over lang tid og dermed fått rutiner i hverdagen på plass kan ha en lav HbA1c, men flere komplikasjoner grunnet diabetesen. Videre så må det også legges til at det kan være andre sterkt knyttede faktorer som spiller med i utviklingen av langtidskomplikasjoner, som det ikke nødvendigvis er justert for under den statistiske analysen som er blitt gjort. Avslutningsvis peker studien på at durasjonen av

sykdommen bør anses som en viktig faktor for utviklingen av langtidskomplikasjoner ved DM1. Dette er et interessant funn som trolig kan åpne for videre diskusjon.

Litteraturliste

1. Kristian Løvås EH. Endokrinologi - en medisinsk lærebok. 1. ed: Gyldendal norsk forlag AS; 2013.
2. Dennis L. Kasper ASF, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo. Harrison's internal medicine. 19. ed: McGraw-Hill Education; 2015.
3. Helsebiblioteket. Diabetisk ketoacidose [Internett]. Oslo: Helsebiblioteket; 22. September 2017 [hentet 9. Januar 2019]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/pasientinformasjon/alle-brosjyrer/diabetisk-ketoacidose>
4. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje for diabetes - Oppfølging, utredning og organisering av diabetesomsorgen [Internett]. Oslo: Helsedirektoratet; 14. September 2016 [oppdatert 9. Desember 2018, hentet 12. Januar 2019]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/diabetes/oppfolging-utredning-og-organisering-av-diabetesomsorgen#oppfolging-av-diabetes-utenom-arskontrollen>
5. Hansen, K. Diabetiske senkomplikasjoner i Norge – Forekomst og behandling. Indremedisineren. 20. Juni 2013. Tilgjengelig fra: <https://indremedisineren.no/2013/06/diabetiske-senkomplikasjoner-i-norge-forekomst-og-behandling/>
6. Stene, L C. Strøm, H. Gulseth, H L. Ruiz, P. Diabetes [Internett]. Oslo: Folkehelseinstituttet; 30. Juni 2014 [oppdatert 2. Juni 2017, hentet 7. Mars 2019]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/nettpub/hin/ikke-smittsomme/diabetes-i-norge---folkehelseappor/>.
7. Schwettmann, L. Berg, J P. Sandberg, S. HbA1c skal angis i mmol/mol. Tidsskriftet for Den norske legeforening. 1. Oktober 2018. Tilgjengelig fra fra: <https://tidsskriftet.no/2018/10/debatt/hba1c-skal-angis-i-mmolmol>
8. De Ferranti, Sarah D. De Boer, I H. Fonseca, V. Fox, C S. Golden, S. Lavie, C J. Magge, S H. Marx, N. McGuire, D K. Orchard, T J. Zinman, B. Eckel, R H. Type 1 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. Journal of the American Heart Association. 2014;130:1110-1130. Tilgjengelig fra: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000034>
9. Matuleviciene-Anangen, V. Rosengren, A. Svensson, A M. Pivodic, A. Gudbjornsdottir, S. Wedel, H. Kosiborod, M. Haraldsson, B. Lind, M. Glycaemic control and excess risk of major coronary events in persons with type 1 diabetes. The British Medical Journal. 2017;103:1687-1695. Tilgjengelig fra: <https://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2016-311050>

10. Bertelsen, G. Peto, T. Lindekleiv, H. Schirmer, H. Solbu, D M. Toft, I. Sjølie, K A. Njølstad, I. Tromsø eye study: prevalence and risk factors of diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmologica*. 2012;91(8):716-21. Tilgjengelig fra: <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2012.02542.x>
11. Nathan, DM. Zinman, B. Cleary, PA. Backlund, JY. Genuth, S. Miller, R. Orchard, TJ. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983-2005). *Archives of Internal Medicine*. 2009;169(14):1307-16. Tilgjengelig fra: <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.193>
12. Åsvold, BO. Espeland, K. Bjørgaas, MR. Grill, Valdemar. Redusert forekomst av proliferativ retinopati ved type 1-diabetes. *Tidsskriftet for Den norske legeforening*. 2011;131:17. Tilgjengelig fra: <https://tidsskriftet.no/2011/01/originalartikkel/reduisert-forekomst-av-proliferativ-retinopati-ved-type-1-diabetes>
13. Svendsen, KOB. Schultz, A. Seksuell dysfunksjon hos menn. *Tidsskriftet for Den norske legeforening*. 2009;128:448-52. Tilgjengelig fra: <https://tidsskriftet.no/2008/02/tema-andrologi/seksuell-dysfunksjon-hos-menn>
14. Nilsen, L. En av to har potensproblemer [Internett]. Oslo: Dagens Medisin; 25. September 2013 [oppdatert 9. Mai 2015, hentet 27. Mars 2019]. Tilgjengelig fra: <https://www.dagensmedisin.no/artikler/2013/09/25/en-av-to-har-potensproblemer/>
15. Finne, P. Reunanen, A. Stenman, S. Incidence of End-stage Renal Disease in Patients With Type 1 Diabetes. *Journal of the American Medical Association*. 2005;294(14):1782-1787. Tilgjengelig fra: <https://doi.org/10.1001/jama.294.14.1782>
16. Gagnum, V. Saeed, M. Stene, LC. Leivestad, T. Jøner, G. Skriverhaug, T. Low incidence of End-Stage Renal Disease in Childhood-Onset Type 1 Diabetes Followed for Up to 42 Years. *American Diabetes Association*. 2018;41(3):420-425. Tilgjengelig fra: <https://doi.org/10.2337/dc17-0906>
17. Engdahl, B. Gjertsen, F. Grinde, B. Nes RB. Nielsen, C. Ranhoff, AH. Reneflot, A. Steingrimsdottir, O. Strand, BH. Vollrath, M. Blix, HS. Berg, cl. Hjellvik, V. Husabø, KJ. Helse hos eldre [Internett]. Oslo: Folkehelseinstituttet; 17. September 2014 [oppdatert 23. Mai 2018, hentet 28. Mars 2019]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/nettpub/hin/grupper/eldre/#sykdommer-og-plager-knyttet-til-aldring>
18. Insulinbehandling og behandlingsmål ved diabetes type 1 [Internett]. Oslo: Helsedirektoratet; 14. September 2016 [oppdatert 9. Desember 2018, hentet 3. Januar

2019]. Tilgjengelig fra:

<https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/diabetes/behandling-med-blodsukkersenkende-legemidler-ved-diabetes/insulinbehandling-og-behandlingsmal-ved-diabetes-type-1>

19. Standards of Medical Care in Diabetes - -2009. American Diabetes Association. 2009;32(Suppl 1):13-61. Tilgjengelig fra:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2613589/?fbclid=IwAR1K7JNZF7KnTWf8gTonjWYg7OY3eTAJxAlTrqUNR4iTg5UqGE52EFBX6IY>
20. Diabetes type 1 [Internett]. Tiller: Norsk Helseinformatikk; 18. September 2018 [hentet 4. April 2019]. Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/hormoner-og-naring/diabetes-type-1/type-1-diabetes/?page=5>
21. Storvik, AG. Diabetes-studie: 40 prosent møter ikke spesialist [Internett]. Oslo: Dagens Medisin; 22. Oktober 2018 [hentet 15. Mars 2019]. Tilgjengelig fra: <https://www.dagensmedisin.no/artikler/2018/11/22/diabetes-studie-40-prosent-dukker-ikke-opp-pa-kontroll/>

Litteraturevaluering

Referanse:			Studiedesign: Kohortstudie
Modern-Day Clinical Course of Type 1 Diabetes Mellitus After 30 Years' Duration https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/724752?fbclid=IwAR3thQJwbVEI46KnngDEK_fIBQST7R8bH4qh_ZCIDzgx1no1W6rIF_NA6AM			Grade - kvalitet +++ - Ganske sterk
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
<p>Observere det langsiktige kliniske løpet til diabetes type-1 etter intensiv terapi.</p>	<p>Populasjon: 1441 T1DM pasienter mellom 13-39 år ble rekruttert mellom 1983-1989. Samt en undergruppe av EDC kohort (n = 161).</p> <p>Kohorter: Primær forebyggende kohort bestod av 726 pasienter uten retinopati, urin AER < 40 mg/24h og en T1DM durasjon 1-5 år. Sekundære intervensjonskohort bestod av 715 pasienter som hadde non-proliferativ retinopati, urin AER < 200 mg/24h og T1DM durasjon 1-15 år.</p> <p>Hoved utfall: Etter 30 år med diabetes var den kumulative insidensen av proliferativ retinopati, nefropati og kardiovaskulær sykdom henholdsvis 50%, 25% og 14% i DCCT konvensjonelle behandlingsgruppen. I EDC kohorten var tallene 47%, 17% og 14%. I DCCT intensiv terapi gruppen var det betraktelig lavere kumulative insidenser (21%, 9% og 9%).</p> <p>Viktige konfunderende faktorer Økt nivå av monitorering/kontroll, BT-behandling, lipidkontroll og laserbehandling enn det som var anbefalt i den aktuelle tidsperioden kan ha bidratt til å spille en rolle. Samt økt bruk av aspirin, ACE-hemmer og statiner. Økt frekvens av overvekt og fedme kan ha hatt en negativ innvirkning.</p> <p>Statistiske metoder Kliniske karakteristikk ble sammenlignet mellom kjønnene ved å bruke Wilcoxon rank sum test for kvantitative variabler og X2 tester for kategoriske variabler. Kumulative insidenser for CVD, retinopati og nefropati ble estimert ved Weibull regresjonsmodell, deretter verifisert av et empirisk overlevelsesestimert for intervensjonsdata.</p>	<p>Hovedfunn Between exposes/unexposed:</p> <p>Etter 30 år med diabetes var den kumulative insidensen av proliferativ retinopati, nefropati og kardiovaskulær sykdom henholdsvis 50%, 25% og 14% i DCCT konvensjonelle behandlingsgruppen. I EDC kohorten var tallene 47%, 17% og 14%. I DCCT intensiv terapi gruppen var det betraktelig lavere kumulative insidenser (21%, 9% og 9%).</p> <p>Det skjedde en økning i bivirkninger til intensiv behandlingen, deriblant tap av bevissthet eller kramper og diabetisk ketoacidose. Vektoppgang over tid, med intensiv behandling som hadde en assosiasjon med økt prevalens av fedme, fra 1% av deltakerne i DCCT baseline til 31% i EDIC i år 12.</p>	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> Formålet klart formulert? JA. Er gruppen rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? JA, men med ulik varighet og symptomer fra sin Diabetes mellitus type 1. Var gruppen sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? (seleksjons bias)* JA, men det er tatt hensyn for sykdomsutviklingen. Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon?* JA Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig (validert) i de to gruppene? (Classification bias) JA Er den som vurderte resultatene (endepunkt- ene) blindet for gruppetilhørighet? ** Ikke angitt, men tvilsomt. Var studien prospektiv? NEI Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? (Attrition bias/follow-up-bias) JA, 96% av populasjonen i begge kohorter ble fulgt opp Er det utført frifallsanalyser? (Eval. attrition bias) NEI Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? JA, men den kunne nok vært enda lengre. Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/gjennomføring/analyser? JA Tror du på resultatene? JA <p>Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen? Ikke relevant</p> <ul style="list-style-type: none"> Annen litteratur som styrker/svekker resultatene? Studien viser til mye god litteratur som styrker påstandene. Hva betyr resultatene for endring av praksis? Resultatene styrker nåværende praksis med intensiv behandling av diabetes mellitus type 1. <p>Hva diskuterer forfatterne som:</p> <ul style="list-style-type: none"> Styrke - De kommer frem til forventet utfall ved sin studie. Svakhet - Vannskelig å sammenlikne outcomes i sin studie med historiske data.
Konklusjon			
Med intensiv terapi reduseres frekvensen av alvorlige komplikasjoner hos pasienter med T1DM.			
Land			
USA			
År data innsamling			
2009.			

Referanse:		Studiedesign: Pasientserie	
Low Incidence of End-Stage Renal Disease in Childhood-Onset Type 1 Diabetes Followed for Up to 42 Years		Grade – kvalitet ++	Begrenset
Formål	Materiale og metode	Resultater	Disjunksjon/kommentarer/sjekkliste
<p>Studens formål er å undersøke den kumulative insidensen av endestadie nyresvikt hos pasienter med diabetes mellitus type 1.</p> <p>Konklusjon</p> <p>Insidensen av endestadie nyresvikt var på 0.7% 20 år etter diagnose, 2.9% 30 år etter diagnose, og 5.4% etter 40 år. Dette er lavere sammenlignet med USA og Finland. Tidligere diagnose gir tilsynelatende lavere sjanse for endestadie nyresvikt.</p> <p>Land</p> <p>Norge</p> <p>År data innsamling</p> <p>2018</p>	<p>Populasjon:</p> <p>Studiepopulasjonen inkluderte 2 ulike kohorter med Diabetes mellitus type 1 diagnose før fylte 15 år. Det var totalt 7871 pasienter, med totalt 147 714 person-år oppfølging.</p> <p>Kohorter:</p> <p>Pasienter diagnostisert med diabetes mellitus type 1 fra 01.01.1973 til 31.12.1982 utgjorde første kohorte. Andre kohorte fikk diagnosen fra 01.01.1989 til 31.12.2012.</p> <p>Hovedutfall:</p> <p>Insidensen av endestadie nyresvikt var på 0.7% 20 år etter diagnose, 2.9% 30 år etter diagnose, og 5.4% etter 40 år. Populasjonen hadde 3.6 ganger større dødelighet enn befolkningen for øvrig.</p> <p>Viktige konfunderende faktorer</p> <p>Det diskuteres i studien at blodtrykk, livsstil og renal fysiologi kan fungere som konfunderende faktorer med hensyn til forskjeller i menn og kvinner. Videre diskuterer forfatterne om puberteten som mulig årsak til noen av funnene, der compliance vil være en mulig konfunderende faktor.</p> <p>Statistiske metoder</p> <p>Studien har brukt Stata 13 for datahåndtering og analyse. De har brukt Kaplan-Meier for å estimere den kumulative insidensen av ESRD, log-rank test for å sammenligne kurver og Cox regressjon for å estimere hasard ratio. De har også brukt strerreg funksjonen i Stata for å analysere dataene med hensyn til døden som konkurrerende risiko.</p>	<p>Hovedfunn</p> <p>Between exposures/unexposed:</p> <p>Populasjonen hadde 3.6 ganger større dødelighet enn befolkningen for øvrig.</p> <p>Den totale Insidensraten for endestadie nyresvikt var 0.69/1000 personår, (95% KI: 0.57-0.85).</p> <p>Den kumulative insidensen etter 20 år med diagnosen var 0.7% (95% KI: 0.4-1.0), etter 30 år var den kumulative insidensen 2.9% (95% KI: 2.3-3.7) og etter 40 år var den kumulative insidensen 5.4% (95% KI: 4.3-6.5).</p> <p>Sjansen for å utvikle endestadie nyresvikt var 39% høyere hos menn enn kvinner (P=0.017).</p> <p>Videre viser studien at det er en sammenheng mellom lavere risiko for utvikling av endestadie nyresvikt dersom man får diagnosen tidlig. 29% høyere dersom man får diagnosen i 10-14 års alder sammenliknet med de som fikk diagnosen før 10 års alder (P=0.011).</p> <p>Studien viste ingen forskjell i insidensen av endestadie nyresvikt mellom kohorten som fikk diagnosen i 1973-1982 sammenliknet med 1989-2012 kohorten.</p>	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> Er formålet klart formulert? JA Var studien basert på et tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe? Pasientserien inkluderer alle pasientene i Norge. Var inklusjonskriteriene klart definert? JA, alle pasienter diagnostisert i ett gitt tidsrom ble inkludert. Var alle pasientene i samme stadium av sykdommen? JA og NEI, pasientene ble undersøkt over ulike antall år, men sammenlikningen er gjort vha. personår og durasjon. Var responseraten høy nok/Frafallsmaal? Det er ikke oppgitt noe frafall i studien, noe som trekker ned. Det er dog ett stort antall pasienter med, noe som veier opp. Ble det brukt objektive kriterier for å vurdere/validere endepunktene? Ja, men disse kunne vært bedre. Studien har ingen estimert GFR, noe den selv påpeker. Ved sammenligninger av pasientserier, er seriene tilstrekkelig beskrevet? Studien sammenlikner ikke seriene, men påpeker at det ikke foreligger noen forskjell i de to kohortene som er med i studien. Er prognostiske/konfunderende faktorer beskrevet/tatt hensyn til i design/anal? Ja, studien har diskutert ulike potensielle konfunderende faktorer slik som blodtrykk/livsstil/renal fysiologi, samt puberteten med endringer i endokrin funksjon og mentalitet som mulig konfunderende faktorer. Var registreringer prospektiv? NEI, den var retrospektiv. Var oppfølgingen lang nok? Oppfølgingen var på mellom 0-45 år, med gjennomsnittlig oppfølgningstid på 18.8 år. Det kan diskuteres at dette er lavt når studien undersøker prevalens av endestadie nyresykdom etter 20,30 og 40 år. Var oppfølgingen tilstrekkelig for å nå endepunktene? Dette er vanskelig å bedømme, men oppfølgingen kunne nok ha vart lengre, og det kunne vært oppgitt hvor mange pasienter som var med i gruppen som var undersøkt i 20, 30 og 40 år. Stoler du på resultatene? JA, de understøttes av annen litteratur, og dataene er tilsynelatende gode. Kan resultatene overføres til praksis? Ikke relevant. Annen litteratur som støtter resultatene? Studien viser til flere kilder fra skandinavia som viser liknende resultater. <p>Hva diskuterer forfatterne som:</p> <ul style="list-style-type: none"> Styrke – Mange pasienter, god faglig begrunnelse og signifikante statistiske resultater. Svakhet – Ingen mål på eGFR. Har resultatene plausible biologiske forklaringer? JA

Referanse:			Studiedesign: Pasientsøro	
Incidence of End-stage Renal Disease in Patients With Type 1 Diabetes			Grade - kvalitet	Middels kvalitet
https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/201674?hpid=hwAR3B8TVK1G9H5X1LS6aR4j35Ht85eU95PV8j38fZLMj-cfX9oLLCBYt			+++	
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste	
<p>Å estimere den langsiktige risikoen for å utvikle end stage renal disease (ESRD) og vurdere hvordan alder ved diagnosetidspunkt, tidsperioden av diagnose samt kjønn påvirker risikoen.</p> <p>Konklusjon</p> <p>Alt i alt er insidensen av ESRD lavere enn tidligere. Barn diagnostisert før 5 år har den beste prognosen. Risikoen var lavere for pasienter diagnostisert i senere tidsperiode. Det var ingen store forskjeller mellom kjønnene.</p> <p>Land</p> <p>Finland.</p> <p>År data innsamling</p> <p>2001.</p>	<p>Populasjon:</p> <p>Pasienter med T1DM ble identifisert i Finsk Diabetes Register, som dekker 100% av alle T1DM pasienter i Finland. Kohorten bestod av alle pasienter diagnostisert med T1DM mellom 1965-1999, før 30-årsalder. Totalt 20 005 pasienter ble inkludert.</p> <p>Hovedutfall</p> <p>Kumulative insiden av ESRD var 2,2% ved 20 år og 7,8% ved 30 år etter diagnose. 632 tilfeller av ESRD og 1417 tilfeller av død ble identifisert.</p> <p>Viktige konfunderende faktorer</p> <p>Utvikling i behandling, slik som engagsprøyter, hjemmeglukosemonitorering, semisyntetisk og syntetisk humant insulin, multipel insulininjeksjon regime og rapid-acting insulin. Genetiske komponenter som kan føre til forskjellig mottakelighet for ESRD. Compliance/evnen til å kontrollere/behandle sykdommen selv hjemme.</p> <p>Statistiske metoder</p> <p>Kumulativ insidens ble beregnet vha en metode som tar død i betraktning som konkurrerende risiko hendelse (beskrevet av Kalbfleisch og Prentice). Insidensen av all-årsaks mortalitet ble estimert ved Kaplan-Meier overlevelsessannsynlighet. Insidensraten av ESRD ble kalkulert ved antall ESRD tilfeller delt på antallet pasientår under 5-års oppfølging. Justert RR (ESRD) assosiert med kjønn, alder ved diagnose samt tidsperiode ble estimert vha proporsjonal subdistribusjon "hazard regression". Justert RR (død) ble kalkulert vha. Cox regresjon. R statistical software, versjon 1.7.0 med "cmprsk" pakken ble brukt for analyse av kumulativ insidens. Alle andre analyser ble kalkulert med SPSS 12.0.1.</p>	<p>Hovedfunn</p> <p>Between exposures/unexposed:</p> <p>Kohorten ble fulgt opp i maks. 37 år, median 16,7 år. Ved 346 851 person-år fikk 632 pasienter ESRD. Kumulativ insidens var 2,2% ved 20 år (95% KI: 1,6-2,5%) og 7,8% ved 30 år (95% KI: 7,1-8,5%) etter diagnose.</p> <p>Risiko for utvikling av ESRD var lavere for pasienter som fikk diagnosen yngre enn 5 år (3,3% etter 30 år; 95% KI: 1,7-4,9%) i forhold til andre pasienter (8,4%; 95% KI: 7,6-9,2%).</p> <p>Risikoen for ESRD var lavere for pasienter diagnostisert med T1DM i senere år.</p> <p>Risikoen var ikke signifikant forskjellig mellom kjønnene, henholdsvis 2,1% og 8,3% for menn samt. 2,2% og 7,8% for kvinner.</p> <p>Kumulativ mortalitet var 6,8% (95% KI: 6,3-7,2%) ved 20 år og 15% (14,1-15,9%) ved 30 år etter diagnose av T1DM. Kumulative risikoen for å dø med ESRD var 0,7% (95% KI: 0,5-0,8%) ved 20 år og 3,3% (2,9-3,8%) ved 30 år etter diagnose av T1DM.</p> <p>Pasienter med ESRD hadde en RR 13,1 (95% KI: 11,1-15,3) sammenlignet med andre pasienter med T1DM etter at det ble justert for alder, kjønn og tidsperiode for diagnose. Menn hadde 66% høyere risiko for død av uansett årsak.</p>	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> Er formålet klart formulert? JA Var studien basert på et tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe? Samtlige pasienter i Finland med diabetes type 1 er inkludert. Var inklusjonskriteriene klart definert? JA Var alle pasientene i samme stadium av sykdommen? JA Var responderaten høy nok? * Erfallsanal? Det var høyt antall pasienter inkludert i studien, 1417 falt fra grunnet dødsfall. Ble det brukt objektive kriterier for å vurdere/validere endepunktene? JA, studien har brukt død, nyretransplantasjon og endestadie nyresvikt som endepunkter, noe som de har koblet studien opp mot nasjonalt register for nyresykdommer og dødsfallsregister for å validere. Ved sammenligninger av pasientserier, er seriene tilstrekkelig beskrevet? Det er lite sammenligning av serier, i den aktuelle studien. Er prognostiske/konfunderende faktorer beskrevet/tatt hensyn til i design/anal? Studien har tatt samtlige pasienter i Finland med type 1 diabetes diagnostisert mellom 1965-1999 med i studien. Dette utelukker en del konfunderende faktorer. Var registreringens prospektiv? Registreringen har pågått siden 1965 frem til 1999, når datainnsamlingen startet. Var oppfølgingen lang nok. JA, en median oppfølgingstid på 16,7 år, (0-37) med 346 851 personår. Det kan argumenteres at dette ikke er nok tid til å se utviklingen av ESRD i alle pasienter som senere kan utvikle langtidskomplikasjonen. Var oppfølgingen tilstrekkelig for å nå endepunktene? Sannsynligvis i de fleste tilfeller. Det kan dog argumenteres for at siden ESRD kan ta lang tid for det utvikler seg, så trenger man en enda lengre oppfølgingsperiode. Stoler du på resultatene? JA Kan resultatene overføres til praksis? Ikke relevant for studiens formål, som undersaker forkomst av en spesifikk komplikasjon til diabetes type 1. Annen litteratur som støtter resultatene? Denne studien er slett av flere andre kilder i ettertid som kommer med samme/liknende resultater. <p>Hva diskuterer forfatterne som:</p> <ul style="list-style-type: none"> Slyrke - Studia påpeker at den er svært inkluderende, har lang oppfølgingstid, har fulgt pasientene siden diagnosetidspunkt, og gjelder en hel befolkning, noe som styrker studien. Svaldet - Forfatterne påpeker at Finland har en svært homogen, kaukasisk befolkning, og at resultatene ikke nødvendigvis kan overføres til andre befolkningsgrupper. <p>Har resultatene plausible biologiske forklaringer? Dette blir ikke i stor grad diskutert, utover mortalitet og prognose ved ESRD, der det har en logisk og biologisk forklaring. Hvorfor man har bedre prognose dersom man får diagnosen før fylte 5 år, beskrives ikke.</p>	

Referanse:			Studiedesign: Kohortestudie
Glycaemic control and excess risk of major coronary events in persons with type 1 diabetes https://heart.bmj.com/content/103/21/1687?fbclid=IwAR1pJrRt96x7zofJbVtBVI7uTAljiUtyXO5oR09hgSFjWVizNoEXWkwHWF			Grade - kvalitet +++ middels god
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
<p>Undersøke risikoen for store koronare hendelser (AMI) eller død fra koronarsykdom hos individer med T1DM, i relasjon til glykemisk kontroll og renale komplikasjoner.</p> <p>Konklusjon <i>Risikoen for AMI i T1DM er vesentlig lavere med god glykemisk kontroll, fravær av renale komplikasjoner og menn i forhold til kvinner. Hos kvinner er risikoen for AMI eller koronarsykdomrelatert død fortsatt økt, til tross for god glykemisk kontroll og fravær renale komplikasjoner.</i></p> <p>Land Sverige</p> <p>År data innsamling 2011.</p>	<p>Populasjon: Pasienter med T1DM ble inkludert fra det Svenske nasjonale diabetes registeret fra 1.1.1998 til 31.12.2011. 33 170 pasienter uten tidligere myokardinfarkt (MI) og 164 698 kontroller matchet basert på alder, kjønn og fylke ble fulgt med hensyn til ikke-fatal akutt myokardinfarkt (AMI) eller død av koronarsykdom.</p> <p>For hver pasient ble fem alder-, kjønn- og fylkes-matchet kontroller (som ikke var registrert i diabetes registeret) tilfeldig selektert fra det Svenske populasjonsregisteret. Info om komorbiditet og årsaksspesifikk mortalitet ble hentet ved å linke person-ID fra pasienter og kontroller til det svenske pasientregisteret og dødsårsaksregistre. Pasienter og kontroller som hadde hatt MI diagnose tidligere ble ekskludert fra studien, som resulterte 33 170 pasienter og 164 698 kontroller. Pasienter og kontroller ble fulgt fra baseline, dvs første NDR registrering, fram til ikke-fatal MI, fatal koronarsykdom eller dødsdato fra non-koronar årsak.</p> <p>Hoved utfall: Median oppfølgingsperiode på 8,3 (pasienter) og 8,9 (kontroller) år viste at 1500 (4,5%) og 1925 (1,2%) fikk ikke-fatal AMI eller døde av koronarsykdom.</p> <p>Viktige konfunderende faktorer Røyking og hypertensjon. Hyperglykemi er vanskelig å måle i virkeligheten. Bruk av medikasjoner. Residual confounding kan ikke utelukkes.</p> <p>Statistiske metoder "Crude rates" for koronare hendelser per 1000 pasientår, med 95% eksakt Poisson KI ble kalkulert. Overlevelsesanalyse beregnet vha. COX regresjon, justert for tidsoppdatert alder og kjønn. Også justert for andre faktorer. Cox regresjon benyttet for å undersøke betydning av tid/år. Proporsjonal "hazard assumption" ble</p>	<p>Hovedfunn Between exposes/unexposed: Studien fant at kohorten med diabetes type 1, men HbA1c <6.9%(52mmol/mol) hadde en HR for AMI eller CHD død på 1.86 (95% KI: 1.47-2.34) for menn, og 4.37 (95% KI: 3.36-5.68) for kvinner sammenliknet med kontrollgruppen. Med høyere HbA1c (> eller lik 9.7%) økte HR hos menn til 7.46 (95% KI: 6.02-9.24) og HR hos kvinner til 17.9 (95% KI: 14.5-22.1).</p> <p>Videre hadde pasienter med normoalbuminuri en HR for AMI eller CHD død 1.86 (95% KI: 1.61-2.15) for menn, og 4.65 (95% KI: 3.98-5.43) for kvinner. Dersom pasientene hadde kronisk nyresvikt stadiet 5 økte HR til 14.5 (95% KI: 11.2 - 18.7) for menn og 32.8 (95% KI: 24.1 - 44.6)</p> <p>HR for menn økte med 1.30 (95% KI: 1.23 - 1.38) for hver 1% (10 mmol/mol) HbA1c økning faktorert for alder, utdanning, fødselsland og komorbiditeter før baseline. For kvinner er dette tallet 1.41 (95% KI: 1.33 - 1.50).</p>	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> Formålet klart formulert? JA Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? JA Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Sannsynligvis er kontrollene ganske sammenliknbare. (alder, kjønn og bosted ble matchet, men ikke yrke/utdanning) Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? JA Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig JA Er den som vurderte resultatene (endepunkt- ene) blindet for gruppetilhørighet? NEI, dette lar seg i lav grad gjøre ettersom utfallet er kardiovaskulære hendelser, og diabetes er en viktig del av sykehistorien til sykdommen. Det er også i lavere grad relevant ettersom endepunktene er ganske objektive. Var studien prospektiv? NEI Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? JA, 33170 pasienter med 164598 kontroller. Er det utført frafallanalyser? Ikke oppgitt Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? JA, både kontroller og pasienter hadde tilfeller av endepunkter. Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/gjennomføring/analyser? Det er forsøkt å ta hensyn til konfunderende faktorer i analysene, der alder, sosial status, fødeland og komorbiditeter er tatt i betraktning, men om dette er gjort i matchingen av pasientgruppen er litt uklart. Tror du på resultatene? JA, det er en ganske klar dose respons kurve mtp. HbA1c og nyresvikt. Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen? Dette kan tilsynelatende overføres til alle diabetespasienter. Annen litteratur som styrker/svekker resultatene? JA Hva betyr resultatene for endring av praksis? I liten grad endring av praksis, men det kan styrke nåværende praksis med blodsukker kontroll og test av nyrefunksjon hos diabetes type 1 pasienter. <p>Hva diskuterer forfatterne som:</p> <ul style="list-style-type: none"> Styrke – forfatterne drar frem det populasjonsbaserte studiedesignet med bruk av matchede kontroller som en styrke. Svakhet – Forfatterne diskuterer bla. Rissikofaktorer av interesse på individnivå (røyking, livsstil osv.) og mangelen på disse i studien som en svakhet. Videre er hypoglykemiske tilfeller vanskelig å dokumentere i det virkelige liv.

Referanse: Redusert forekomst av proliferativ retinopati ved type 1-diabetes? https://tidsskriftet.no/2011/01/originalartikkel/reduert-forekomst-av-proliferativ-retinopati-ved-type-1-diabetes?fbclid=IwAR2euVGIu7AG9i9K2ya6F6jsX2r9Scb_t8FWLhD0g79kCuOwHtQPbDncNtw			Studiedesign: Pasientserie
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
<p>Undersøke forekomsten av retinopati hos pasienter som ble diagnostisert med T1DM i tidsperioder, for å undersøke om bedre behandlingsmuligheter har ført til redusert forekomst av retinopati.</p> <p>Konklusjon <i>Funnene i studien tyder på at forekomsten av proliferativ retinopati hos pasienter med T1DM er synkende. Dette kan skyldes bedre oppfølging og behandling av diabetes og diabetesretinopati.</i></p> <p>Land Norge. År data innsamling 2008</p>	<p>Populasjon Populasjonen bestod av alle diabetesjournalene (mappene) som ble ført ved endokrinologisk poliklinikk ved St. Olavs hospital. Tidlig gruppe (1960-75) og sen gruppe (1985-90). Kriteriene for T1DM var alder ved diagnosetidspunkt < 30 år og insulinavhengighet innen ett år fra dette tidspunktet.</p> <p>Utfall – hoved utfall Retinopati.</p> <p>Viktige konfunderende faktorer Bedre blodsukkerkontroll og blodtryksbehandling, mindre røyking og regelmessig øyebunnsundersøkelsewr er sannsynligvis viktige faktorer. Relativ lav andel diagnostisert med T1DM i tidlig gruppe ifht. Sen gruppe, mulig bidragende årsaker kan være økt insidens av T1DM, økt befolkning i nedslagsfeltet og større frafall på grunn av flytting eller død hos de i tidlig gruppe.</p> <p>Statistiske metoder Forskjellen i forekomst av retinopati mellom de to gruppene ble testet med kjikvadrattest eller Fischers eksakte test. Med ANOVA ble det undersøkt om den geometrisk gjennomsnittlige HbA1c-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 videre analysert med SPSS.</p>	<p>Hovedfunn Det ble identifisert 125 pasienter med diabetesdebut i tidlig gruppe og 147 med debut i sen gruppe. Retinopati-status ble registrert hos 210 personer (77%) etter ti år og hos 216 (79%) etter 15 år med diabetes. For 43 personer (16%) ble det ikke funnet noe info om retinopati-status, og disse ble utelatt fra videre analyser.</p> <p>Forekomsten av proliferativ retinopati var høyere i tidlig gruppe enn i sen gruppe både etter 10 år (4% vs. 0%, p = 0,04) og etter 15 år (13% vs. 5%, p = 0,04)</p>	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Er formålet klart formulert? JA • Var studien basert på et tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe? JA • Var inklusjonskriteriene klart definert? JA, men siden diabetesmappene til pasientene som dør blir automatisk slettet, mangler all informasjon fra pasientene som har død i de ulike gruppene. • Var alle pasientene i samme stadium av sykdommen? Nei, pasientene hadde ulik durasjon av sykdommen, der inklusjonskriteriet var <30 år durasjon. • Var responderaten høy nok? * Frafallsanal.? Studien hadde lavt fraversantall, og inkluderte 125 pasienter i tidlig gruppe, og 147 i sen gruppe, så studien hadde en god mengde pasienter. • Ble det brukt objektive kriterier for å vurdere/validere endepunktene? Tidlig gruppe hadde ikke tilgang til fundusfotografering før 1990, noe som kan gi skjevt bilde av retinopati forekomsten for denne gruppen. Ellers var kriteriene for endepunkter gode. • Ved sammenligninger av pasientserier, er seriene tilstrekkelig beskrevet? JA, pasientseriene er like i det at alle diabetesmappene i to ulike tidsrom sammenliknes. • Er prognostiske/konfunderende faktorer beskrevet? tatt hensyn til i design/anal? Artikkelen diskuterer muligheten for at de pasientene med dårligst blodsukkerkontroll, som da kan ha retinopati eller andre langtidskomplikasjoner, har gått av med døden slik at de ikke lengre inkluderes i studien. • Var registreringen prospektiv? Registreringen ble gjort flere tiår etter sykdomsdebut hos de forskjellige pasientene. • Var oppfølgingen lang nok! Pasientene fikk undersøkt retinopati-status 10 og 15 år etter sykdomsdebut, noe som var studiens hensikt. • Var oppfølgingen tilstrekkelig for å nå endepunktene? JA, studien når endepunkt hos en andel pasienter på tidspunkt som er vurdert fra tidligere studier. • Stoler du på resultatene? JA • Kan resultatene overføres til praksis? Resultatene viser forekomster av komplikasjoner, og kan styrke begrunnelsen for øyelege-kontroller hos pasienter med Diabetes type 1. • Annen litteratur som støtter resultatene? JA, artikkelen henviser til flere andre kilder med liknende funn. <p>Hva diskuterer forfatterne som:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Styrke – Forfatterne påpeker at de sannsynligvis har fått med seg alle pasientene i deres område med DM1 i studien. • Svakheter – Ulike målemetoder, slik som HbA1c og fundusfotografering eksisterte ikke på tidspunktet for kontroller til den tidlige gruppen, noe som kan påvirke resultatet. <p>Har resultatene plausible biologiske forklaringer? Ja, bedre blodsukkerkontroll kan gi lavere forekomst av retinopati.</p>