



UiT Norges arktiske universitet

Det helsevitenskapelige fakultet

Diabetesretinopati i Tromsøundersøkelsen

Prevalens, insidens og risikofaktorer

Una Nikolaisen

Masteroppgave i profesjonsstudiet i medisin MED-3950 Juni 2022

1 Forord

Denne oppgaven er en masteroppgave i medisin, som er skrevet på 5. året av medisinstudiet ved Universitet i Tromsø, Norges Arktiske universitet.

Oftalmologi fattet min interesse i løpet av studiet og jeg ønsket å skrive en oppgave om et tema som var relatert til dette fagområdet. Jeg kom i kontakt med Geir Bertelsen, Førsteamanuensis ved Institutt for samfunnsmedisin og leder for Tromsø øyestudie, sommeren 2021 og fikk da mulighet til å arbeide med Tromsø øyestudie 2.

En stor takk til hovedveileder Geir Bertelsen, for uvurderlig hjelp med utforming av hele oppgaven, tilgjengelighet for spørsmål, gode tilbakemeldinger, hjelp til å forstå hva statistikken forteller meg og veldig god veiledning underveis i prosjektet. Takk til min kjæreste, Simen Lund Kirkvik som har vært en viktig hjelper med programmeringen i STATA, har hjulpet til med korrekturlesning og utforming av tabeller, og servert god kaffe. Til slutt vil jeg takke familie og venner for motivasjon og oppmuntrende ord- spesielt min bror, Sigurd Nikolaisen, for støtte og gode innspill.



Una Nikolaisen 19. August 2022

Prevalens, insidens og risikofaktorer av diabetesretinopati

I generell befolkning i Tromsø

Innholdsfortegnelse

1	<i>Forord</i>	1
	<i>Sammendrag</i>	5
	<i>Innledning</i>	6
1.1	Introduksjon	6
1.2	Diabetes retinopati	7
1.3	Patofysiologi	7
1.3.1	Non-proliferativ retinopati.....	8
1.3.2	Proliferativ retinopati	8
1.3.3	Diabetisk makulaødem.....	9
1.4	Epidemiologi og risikofaktorer	9
1.4.1	Diabetesvarighet.....	9
1.4.2	Diabetestype.....	10
1.4.3	Kjente risikofaktorer	10
1.4.4	Utredning og kontroll.....	10
1.5	Problemstilling og formål	11
2	<i>Materiale og Metode</i>	11
2.1.1	Tromsøundersøkelsen	11
3	<i>Studiepopulasjonen og utvalg</i>	13
3.1.1	Etikk.....	15
3.1.2	Variabler	15
3.1.3	Statistiske analyser.....	16
3.1.4	Arbeidsprosessen.....	17
4	<i>Resultater</i>	17
5	<i>Diskusjon</i>	19
5.1	Prevalens, risikofaktorer og insidens	19

5.2	Styrker og svakheter ved studien	21
6	<i>Konklusjon</i>	23
7	<i>Referanser</i>	24
8	<i>Tabeller</i>	1
9	<i>Figurer</i>	6

Sammendrag

Bakgrunn: Diabetes retinopati (DR) er en av de viktigste årsakene til nedsatt syn og blindhet globalt. Denne studien undersøker prevalens, risikofaktorer og kumulativ insidens av øyesykdommen basert på data fra den sjette- og syvende Tromsøundersøkelsen.

Materiale og metode: Tromsø øyestudie (TES) er en delstudie av den befolkningsbaserte Tromsøundersøkelsen. Basert på data fra Tromsø 6 (2007-2008) og Tromsø 7 (2015-2016) sine understudier henholdsvis Tromsø øyestudie 1 (TES1) og Tromsø øyestudie 2 (TES2), ble det gjennomført en tverrsnittstudie for å undersøke forekomst og assosiasjon mellom DR og risikofaktorer. Studien inkluderte 514 deltakere med diabetes i aldersgruppen 45–85 år fra TES1 og 563 deltakere i aldersgruppen 45-85 år fra TES2. Netthinnebilder fra begge øyne ble gradert for retinopati. Data om risikofaktoreksponering kom fra spørreskjemaer, kliniske undersøkelser og blodprøver. Regresjonsmodeller ble benyttet for å undersøke assosiasjoner mellom mulige risikofaktorer og DR. For analyse av insidens DR ble data fra både TES1 og TES2 benyttet i et longitudinelt design.

Resultater: Den totale prevalensen av DR var 29,1% i TES 2. Kumulativ insidens av DR var 30,8% i løpet av 8 år. Ved multivariabel logistisk regresjon var systolisk blodtrykk (odds ratio (OR) 1,01, 95% konfidensintervall (KI) 1,00-1,02), bruk av insulin (OR 4,87, 95% KI 3,02-7,85) og bruk av diabetes tabletter (OR 1,79, 95% KI 1,17-2,72) signifikant assosiert med DR. Det ble også laget en alternativ multivariabel logistisk regresjonsmodell uten justering for diabetes tabletter og insulin. I denne alternative modellen var systolisk blodtrykk (OR 1,01, 95% KI 1,00-1,03), HbA1c (OR 1,32, 95% KI 1,09-1,59) og diabetesvarighet (OR 1,00, 95% KI 1,09-1,04) signifikant assosiert med DR.

Konklusjon: Prevalensen av DR var 29,1% var sammenlignbar med lignende studier. Åtte års kumulativ insidens var 30,7%. Studien indikerer at velkjente risikofaktorer som diabetesvarighet, HbA1c og økt systolisk blodtrykk, samt insulin og behandling med diabetes tabletter er assosiert med diabetesretinopati.

Innledning

1.1 Introduksjon

Denne studien er en videreføring av *Tromsø eye study: prevalence and risk factors of diabetic retinopati*(1) der veilederen til dette prosjektet, var hovedforfatter.

Diabetes retinopati (DR) er en viktig risikofaktor for nedsatt syn og blindhet hos voksne mennesker i den vestlige verden (2-5). Med en stadig mer stillesittende livsstil og en økende andel eldre i befolkninger er forekomst av diabetes estimert til å øke drastisk de neste tiårene og man vil derfor også forvente økende forekomst av DR i befolkningen (6-8). Tidligere populasjonsbaserte studier har rapportert stor variasjon i prevalens av diabetisk retinopati i forskjellige land og år (9). Nyere befolkningsbaserte data om forekomst av DR er derfor berettiget. Forskning er et viktig fundament for å utøve god klinisk praksis og jeg håper med denne oppgaven å kunne bidra til bredere kunnskap om DR basert på data fra en norsk populasjon.

I Norge anslås det at 316 000–345 000 personer lever med diabetes i 2020, hvorav omkring 60 000 har udiagnostisert diabetes. Likevel er disse tallene usikre, og det finnes ikke et offisielt diabetesregister i Norge utover NOKLUS Norsk diabetesregister for voksne som dessverre har svært lav dekningsgrad.(10, 11) På tross av betydelig innsats for å forebygge og økende kunnskap om risikofaktorer (12-14), er det en stadig økning av diabetes i verden. Rapporten fra «The International Diabetes Federation» estimerer at blant den europeiske befolkningen lever 1 av 11 voksne som med diabetes. Antallet voksne med diabetes er forventet å øke til 67 millioner innen 2030 og 69 millioner innen 2045.(15)

Synsnedsettelse ved DR kan skyldes diabetisk macula ødem (retinal fortykkelse og ødem i macula området), glasslegemeblødning, netthinneløsning og neovaskulært glaukom(16).

Tidligere studier har rapportert insidens av DR, blant annet studier som Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopati WESDR(17), Fyn studien(18) og i en Amerikansk studie som ser nærmere på en meksikansk populasjon i USA(19). Det er

imidlertid svært få studier som har sett på insidens av DR i en norsk befolkning og vi ønsker derfor å undersøke både prevalens, insidens og risikofaktorer for DR blant deltagere i Tromsøundersøkelsen.

1.2 Diabetes retinopati

De metabolske forandringene ved diabetes påvirker alle vev i øyet, men det er forandringene i netthinnen, diabetisk retinopati (DR), som utgjør den alvorligste synstrusselen. Pasienter med DR kan være symptomfrie frem til et veldig sent stadium. Screening er derfor et viktig tiltak for å forhindre synstap(16).

Identifisering av risikofaktorer for DR er avgjørende for å kunne iverksette forebyggende tiltak mot utvikling av sykdommen.

DR har i studier vist seg å være assosiert med diabetesvarighet, HbA1c, høyere blodtrykk og diabetes type 1 i større grad enn diabetes type 2 (20). Andre veletablerte risikofaktorer for DR er bruk av insulin, diabetesvarighet, HbA1c og ikke-fastende blodsukker.(19, 21-23). I Tromsø øyestudie 1 (TES1) (1) gjenfinnes mange av disse assosiasjonene. Et viktig funn i studien var en assosiasjon mellom mikroalbuminuri og DR. Videre er tilstedeværelsen av DR assosiert med hjerte-kar-sykdommer, økt total dødelighet (24), hjerneslag (25) og andre systemiske vaskulære komplikasjoner(26).

Varighet av diabetes er en risikofaktor for utvikling av DR og i WESDR studien ble det rapportert at nesten 80% av deltagere med type 2 diabetes hadde DR 15 år etter diabetes diagnosen.(21)

God blodsukkerregulering, stram blodtrykkskontroll og behandling til rett tid kan forhindre alvorlig synstap hos mange pasienter med diabetes. Regelmessig screening er viktig, da DR først gir symptomer sent i forløpet og på et tidspunkt der skadene ofte ikke er reversible.(27)

1.3 Patofysiologi

Metabolske forandringer ved diabetes inkludert kronisk hyperglykemi fører til påvirkning av alle celletyper i netthinnen, der dysfunksjon av kapillærenes endotelceller og frigjørelse av

vekstfaktorer spiller en viktig rolle i utviklingen av DR. Dette forårsaker økt karpermeabilitet, karokklusjoner, kapillærtap, blødninger, eksudasjoner og ødem i netthinnen. Iskemi forårsaket av dysfunksjonelle kapillærer fører til frigivelse av pro-angiogene faktorer som stimulerer til sekundær karydannelse også kalt karproliferasjon. Disse nye karene vokser på netthinnens overflate og kan medføre spontane blødninger inn i glasslegemet. I verste fall kan karydannelsen medføre netthinneløsning. (27)

Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) er trolig den viktigste pro-angiogene vekstfaktoren med tanke på utvikling av DR og stimulerer både til karproliferasjon og økt karpermeabilitet.

Laserbehandling av DR er et forsøk på å gjenopprette balanse mellom forbruk og tilførsel av oksygen til netthinnen. Ved målrettet punktvis destruksjon av områder i perifer netthinne (panretinal laser) reduseres oksygenforbruket og dermed motvirkes karproliferasjon. Blant annet ved å sette ned VEGF konsentrasjonen.(28)

1.3.1 Non-proliferativ retinopati

I den tidlige non-proliferative fasen ses innledningsvis mikroaneurismer, som oftamoskopisk opptrer som små punktformige, røde prikker. Disse kan være vanskelig å skille fra små blødninger, som også opptrer, men som oftest er de litt større. Etter hvert som netthinneforandringene forverres med økende iskemi og karokklusjoner av retinale kar vil det dannes små mikroinfarkter i nervetrådlaget i netthinnen (*Cotton wool spots* eller *bløte eksudater*). Intraretinal shuntdannelse, forgrening og dilatasjon av retinale kapillærer (intraretinale mikrovaskulære abnormaliteter, IRMA) samt venøs kaliberveksling er tegn på uttalt retinal iskemi med frigjørelse av pro-angiogene vekstfaktorer. Dette stadiet benevnes pre-proliferativ fase, og øyet har da ca. 50% risiko for å utvikle proliferativ retinopati i løpet av et år. Non-proliferativ retinopati gir sjeldent synssymtomer, men er imidlertid viktig å diagnostisere for å kunne oppfordre til bedre kontroll av diabetessykdommen og for å hindre progresjonen til synstruende retinopati, eller starte behandling ved ytterligere utvikling.(28)

1.3.2 Proliferativ retinopati

Ved proliferativ retinopati dannes det nye patologiske blodkar på netthinnens overflate som ikke bidrar til oksygenering av netthinnen. Disse patologiske karene er ikke i seg selv

symptomgivende, men karene er skrøpelige og medfører derfor stor risiko for spontane blødninger inn i glasslegemet. Glasslegemeblødninger oppfattes ofte som en byge av mørke partikler eller streker, før synet forverres markant. Blødningene kan i noen tilfeller resorberes spontant i løpet av uker eller måneder, men uten behandling er det høy risiko for at de residiverer. I tillegg fører nydannede kar til fibrovaskulært arrvev med skrumping og risiko for traksjonsamotio (netthinneløsning) og alvorlig synstap. Ubehandlet vil 50% av pasientene med proliferativ retinopati være blinde etter 5 år.(27) Man deler proliferasjonene inn i NVD (proliferasjoner på papillen eller innen 1 papillediameter fra denne) eller NVE (proliferasjoner alle andre steder, mer perifert enn NVD) ut fra lokalisasjon. Høyrisiko karakteristika innebærer NVD større enn ¼ papilleareal og/eller korpusblødning eller preretinal blødning assosiert med NVD (uavhengig av NVD-størrelse), eller assosiert med minst ½ papilleareal stor NVE.(28)

1.3.3 Diabetisk makulaødem

Diabetisk makulaødem er hovedårsaken til redusert syn hos personer med diabetes. Makulaødem skyldes i hovedsak økt karpermeabilitet, og kan være en del av både non-proliferativ og proliferativ retinopati. Kronisk hyperglykemi og hypoksi bryter ned den normale blod/retina barrieren. Klinisk karakteriseres diabetisk maculaødem av cystisk fortykkelse av netthinnen og kan påvises med OCT, fluorescering angiografi, samt ved oftalmoskopi dersom det er tilstrekkelig ødem. Harde eksudater (protein/lipid avleiringer i netthinnen) indikerer aktiv eller tidligere kapillær lekkasje og ødem, og kan derfor forekomme uten påvisbart ødem på OCT. Tilstanden ses oftest og debuterer tidligst hos type II diabetikere. Den årlige insidensen er ca. 7 % ved diabetesdiagnose i over 20 år. (27, 28)

1.4 Epidemiologi og risikofaktorer

1.4.1 Diabetesvarighet.

Det skilles mellom modifiserbare og ikke-modifiserbare risikofaktorer. Siden diabetes er en kronisk sykdom, vil pasientene utsettes for kumulativ hyperglykemi, som kan medføre pågående skade på den retinale mikrovaskulaturen. Diabetes varighet er derfor en viktig risikofaktor for utvikling av DR.(27)

1.4.2 Diabetestype.

Pasienter med type 1-diabetes har generelt større risiko for å utvikle DR. Dette skyldes i hovedsak at disse pasientene er yngre ved sykdomsdebut og dermed lever lengre med diabetes enn mennesker med diabetes type 2. Ved type 1 diabetes er det uvanlig å finne DR ved debuttidspunkt. Etter 5 år har 25 % utviklet retinopati, og andelen stiger til 80-100% etter 25 år. Med tiden vil ca. 40% utvikle proliferativ DR som krever laserbehandling.(27)

Ved type 2 diabetes har opptil 25% DR ved debuttidspunkt for sin diabetes. Dette betyr at de antagelig har hatt uoppdaget diabetes/ forstadier til diabetes over lengre tid. Ca. 60% vil utvikle DR etter 15 år med sykdommen, men andelen med proliferativ DR vil være lavere hos type-2 diabetikere. Diabetes makulopati ses noe hyppigere hos pasienter med type 2-diabetes og ca. 30% rammes over en 25 års periode. (27, 28)

1.4.3 Kjente risikofaktorer

Hyperglykemi er den viktigste modifierbare risikofaktoren for DR og det er vist at dersom man reduserer HbA1c fra 9% til 7% så reduserer man risikoen for senere å utvikle DR med 50-70%. (27, 29) Det er også blitt slått fast at netthinnen har et «glykemisk minne». Dersom man fra tidligere har hatt et svært dysregulert blodsukker vil man ha en økt risiko for å utvikle DR selv etter å ha oppnådd et velregulert blodsukker. (27)

Hypertensjon øker risikoen for behandlingskrevende DR ved type-2 diabetes.(27)

1.4.4 Utredning og kontroll

I følge nasjonal kvalitetshåndbok for oftalmologi (28) og nasjonale retningslinjer bør alle diabetikere få systematiske øyeundersøkelser av kvalifisert personell minst hvert annet år eller hyppigere.

Det er meget viktig med kommunikasjon mellom øyelege, primærlege og diabeteslege, da diabetesretinopati er en komplikasjon til en underliggende systemsykdom. Mange systemiske faktorer kan behandles, og vil kunne påvirke progresjonen av retinopati (HbA1c, anemi, søvnapne, nyresvikt, hypertensjon, hyperlipidemi, hyppige blodglukosesvingninger på tross av tilfredsstillende HbA1c etc.).

1.5 Problemstilling og formål

Studiens primærmål er å undersøke prevalens og insidens av DR i en generell befolkning i Tromsø med data fra den sjette og syvende Tromsøundersøkelsen (Tromsø 6/7). Insidensen beregnes fra Tromsø 6 til Tromsø 7, i perioden 2007-2016. Risikofaktorer for DR er studiens sekundærmål.

2 Materiale og Metode

2.1.1 Tromsøundersøkelsen

Tromsøundersøkelsen er en pågående befolkningsbasert helsestudie forankret ved UiT, Norges Arktiske Universitet. Studien startet som en kombinert kardiovaskulær risikoscreening og forskningsstudie, der det overordnede målet var å bekjempe hjerte- og karsykdomsepidemien på 1970-tallet. Det er gjennomført totalt 7 datainnsamlinger siden oppstarten og Tromsøundersøkelsen er over tid utvidet med en rekke forskningsfelt som inkluderer både kroniske og smittsomme sykdommer og risikofaktorer, med et bredt spekter av mulige epidemiologiske og kliniske forskningsdesign inkludert registerkobling. Både komplette fødselskohorter og tilfeldige utvalg av befolkningen i Tromsø, Norge, er invitert til syv gjentatte undersøkelser: Tromsø1 (1974, oppmøte 74 %, N=6595, alder 20–49 år); Tromsø2 (1979–1980, 74 %, N=16.621, 20–54 år); Tromsø3 (1986–1987, 75 %, N=21.826, 12–64 år); Tromsø4 (1994–1995, 77 %, N=27.158, 25–97 år); Tromsø5 (2001, 79 %, N=8130, 30–89 år); Tromsø6 (2007–2008, 66 %, N=12 984, 30–87 år) og Tromsø7 (2015–2016, 65 %, N=21 083, 40–99 år). Totalt 45 473 personer har deltatt på en eller flere undersøkelser. Datainnsamlingen inkluderer spørreskjemaer og intervjuer, biologisk prøvetaking og kliniske undersøkelser. Tromsø4 og videre bestod av et første besøk (totalt utvalg) og et påfølgende andre besøk (delutvalg) med ytterligere kliniske undersøkelser.(30) Tromsøundersøkelsens metode og materiale er beskrevet i detalj tidligere:(30, 31)

I denne oppgaven benyttes data fra Tromsø øyestudie 1 og 2 (TES1 og TES2). Datamaterialet til TES1 og TES2 samlet inn i henholdsvis Tromsø 6 (2007-08) og Tromsø 7 (2015-16).

Øyeundersøkelsene inkluderte selvrapporterte øyesykdommer, evaluering av synsstyrken og refraksjonsfeil samt fundusfoto og optical coherence tomografi (OCT). Fundusfotografiene ble gradert for DR og aldersrelatert macula degenerasjon. Det ble også gjennomført datamaskinassistert vurdering av diameterstørrelsen til arterioler og venoler i datamaterialet fra TES1. (32)

Øyeundersøkelsene i TES1 og 2 samsvarer i stor grad. Deltakere ble intervjuet av teknikere og spurt om de hadde, eller hadde hatt aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD), diabetes retinopati, katarakt eller glaukom. Det ble også benyttet mer «folkelig betegnelse» for disse sykdommene som; grå stær, grønn stær. Det ble også spurt om deltagerne hadde noen annen øyesykdom eller hadde gjennomgått tidligere operasjon i øyet.

Det ble dryppet en dråpe tropikamid 0,5 % i hvert øye for å dilatere pupillen tilstrekkelig for fotografering/OCT etter gjennomført visutesting. Alle deltakerne ble informert om effekt og eventuelle komplikasjoner og gitt muligheten til å trekke seg fra denne delen av undersøkelsen, men likevel delta i resten av studien.

Netthinnefoto av begge øyene ble utført ved hjelp av Zeiss Visucam PRONM, digitalt netthinnekamera i TES1 og Zeiss Visucam 500 i TES2. Fotografering ble utført 10 til 45 minutter etter applikasjon av tropikamid. Fem felts 45 grader fargefoto med oppløsning 2196x1958 piksler ble tatt samt et sjettede bilde på 30 grader (oppløsning 1620x1444 piksler). Ekstern fiksasjon ble brukt dersom intern fiksasjon feilet på grunn av lav synsstyrke. Bildene ble lagret i Visupac 4.4.1/4.4.3 (CZM) og Forum programvare for gradering på et senere tidspunkt.(32)

OCT skanninger av begge øyne ble gjennomført med Cirrus HD-OCT model 4000 (Carl Zeiss Meditec (CZM)). Standard 512x128 macula kube protokoll ble brukt og gjennomført i samsvar til instrumentets manual. Ekstern fiksasjon benyttet dersom nødvendig. Skanningene ble vurdert som akseptable dersom skanningene var sentrert på fovea, ingen blinking eller artefakter og signalstyrke på syv eller mer (rangerer fra 0-10.) Dersom skanningene ikke oppnådde en signalstyrke på syv eller mer etter tre forsøk på ellers vellykkede skanninger, ble disse lagret uten videre forsøk på å forbedre skanningene.(32)

Retinafotografiene og OCT skanninger ble utført av tre kursede teknikere og en øyelege. Bildene ble gardert for diabetesretinopati basert på «The international Clinical Diabetic

Retinopathy and Diabetic Macular edema Disease Severety Scales» (33) Alle bildene ble gradert av en kvalifisert øyelege (GB).

Alle fotografier av retina ble gradert for DR på en skala fra 0 til 4: 0 = ingen retinopati, 1 = mild retinopati, 2 = moderat retinopati, 3 = alvorlig retinopati, og 4 = proliferativ retinopati. Deltagerne i studien som hadde en grad av retinopati over 0 (≥ 1) i ett øye eller begge øyne ble definert som å ha diagnosen DR.

3 Studiepopulasjonen og utvalg

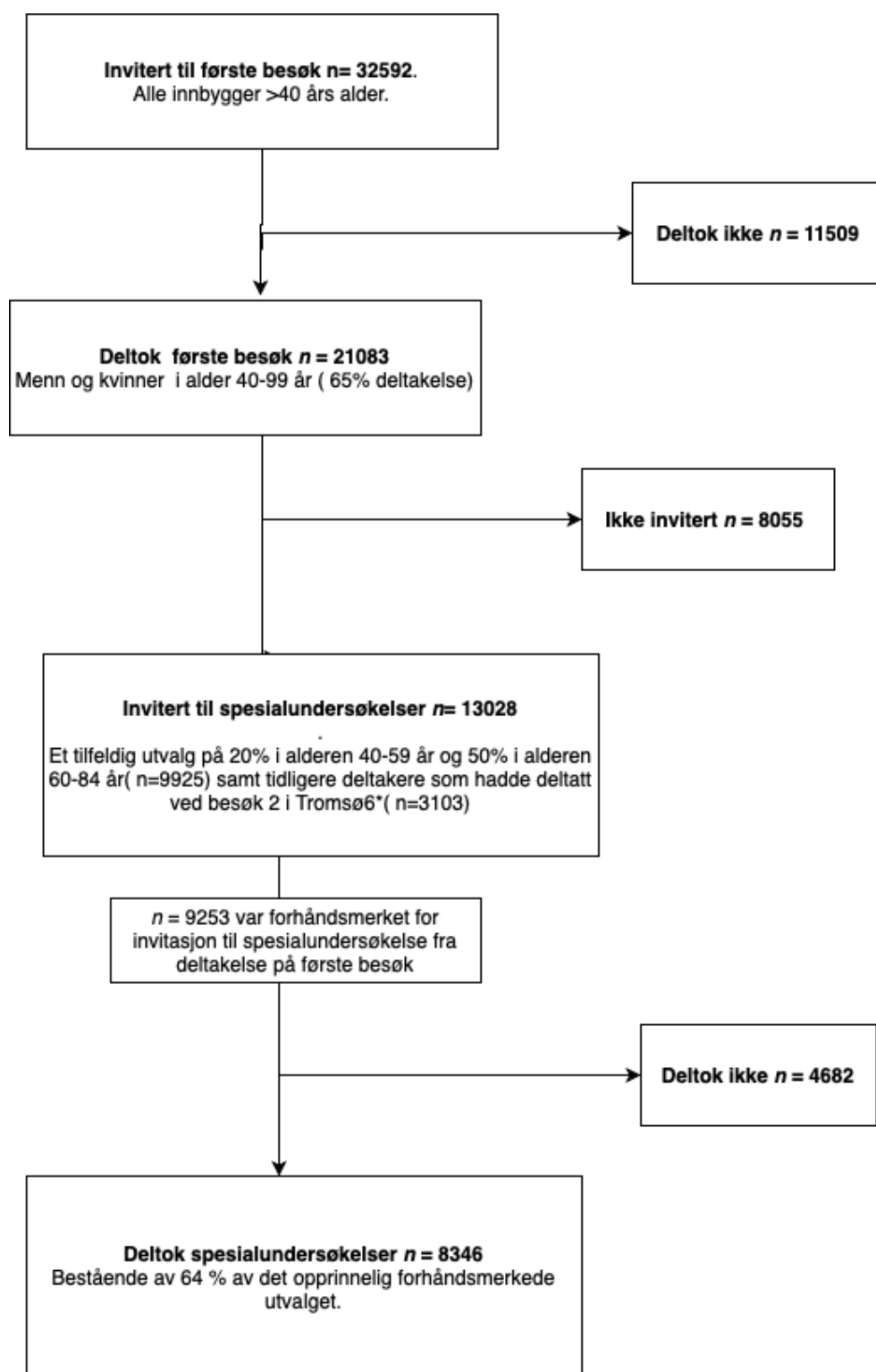
Studieutvalget for Tromsøundersøkelsen er basert på det offisielle folkeregisteret og alle deltagerne er bosatt i Tromsø kommune.

Tromsø 6: Totalt 19762 forsøkspersoner invitert. Av de inviterte var det 12984(65,7%) som deltok.

Tromsø 6 del 2: Blant deltagere i Tromsø 6 ble et forhåndsdefinert tilfeldig utvalg invitert til del 2 der øyeundersøkelser var inkludert. Totalt 7958 ble invitert og 7307 deltok(91,8%) i del to av Tromsø 6 (34). En utfyllende beskrivelse av deltakerne er allerede beskrevet i studien «The Tromsø Eye Study: study design, methodology and results on visual acuity and refractive errors.» (32)

Tromsø 7: I Tromsø 7 ble alle innbyggere i alderen 40 år og eldre ($n=32\ 591$) ble invitert.

Tromsø 7 del 2: Et delutvalg ($n=13\ 028$) ble forhåndsmerket til utvidede undersøkelser ca. 3–4 uker senere i del 2, bestående av et tilfeldig utvalg på 20 % i alderen 40–59 år og 50 % i alderen 60–84 år ($n=9925$) som samt tidligere deltakere som har deltatt på dual-energy røntgen absorptiometri (DXA), ekkokardiografi og/eller øyeundersøkelser i Tromsø 6 ($n=3103$). Invitasjon til del 2 krevde oppmøte ved del en av Tromsø 7 (31). Utvalget er illustrert i figur 1.



Figur 1. Illustrasjon av studieutvalget TES 2, Tromsø øyestudie. Et delutvalg (n=13 028) ble forhåndsmerket til utvidede undersøkelser ca. 3–4 uker senere i del 2, bestående av et tilfeldig utvalg på 20 % i alderen 40–59 år og 50 % i alderen 60–84 år (n=9925) som samt tidligere deltakere som har deltatt på dual-energy røntgen absorptiometri (DXA), ekkokardiografi og/eller øyeundersøkelser i Tromsø 6 (n=3103). Invitasjon til del 2 krevde oppmøte ved del en av Tromsø 7 (31)

3.1.1 Etikk

Datainnsamling er godkjent av Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK) 2006-05174-12/2014/940-1 for henholdsvis Tromsø 6 og 7. Problemstillingen med analyse av prevalens, insidens og risikofaktorer var allerede i beskrevet i et pågående prosjekt med Geir Bertelsen som prosjektansvarlig og studenten (Una Nikolaisen) ble inkludert i dette prosjektet via endringsmelding til REK (nr 81009). For ytterligere datasikkerhet baserer data i denne oppgaven på en anonymisert datautlevering fra Tromsøundersøkelsen med et begrenset utvalg variable for å minske risiko for identifikasjon av deltagere basert på kombinasjon av variable (bakveis identifisering). For ytterligere å minske denne risikoen ble enkelte kontinuerlige variabler gruppert og utlevert som kategoriske variabler. Ett eksempel på dette er kroppsmasseindeks.

Studien overholder etiske retningslinjer i Helsinkideklarasjonen og alle deltakerne signerte en skriftlig samtykkeerklæring, og ble spesifikt bedt om tillatelse til å samle inn data om sykdom fra pasientens sykehus journal. Deltagere som fikk påvist synstruende sykdom, ble henvist til relevant poliklinikk ved Universitetssykehuset for videre utredning og behandling, etter behov.(34)

3.1.2 Variabler

Diabetes ble definert som deltagere som svarte «Ja, nå» på spørreskjemaspørsmål: «Har du, eller har du hatt diabetes», supplert med alle deltagere med $HbA1c > 6,5\%$ (48mmol/mol).

Diabetes retinopati (DR) ble gradert i henhold til «The international Clinical Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular edema Disease Severity Scales» (33): 0= ingen retinopati, 1=mild retinopati, 2= moderat retinopati, 3= alvorlig retinopati, 4= proliferativ retinopati for hvert øye. For statistiske analyser ble DR definert som tilstedeværelse av retinopati grad > 0 i minst ett øye. Diabetes varighet ble beregnet ved å subtrahere deltagerens alder med alder for diabetes diagnose. Alder er utlevert i 5 års intervaller. Kroppsmasseindeks (KMI) ble utlevert som kategorisk variabel, og var beregnet etter formelen kg/m^2 . Variabelen ble delt inn i 3 kategorier, 0-25, 25-30 og 30- uendelig. Dette svarer til kategoriene (1) undervektig /normalvektig, (2) overvektig og (3) fedme/sykkelig fedme, respektivt.

Det ble tatt blodprøver for å måle serum totalkolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, HbA1c, triglyserider, s-glucose (ikke fastende) Systolisk og diastolisk blodtrykk ble målt tre ganger, og gjennomsnittet av de to siste målingene ble brukt i analysene. I spørreskjemaet ble deltagerne spurt om bruk av medikamenter.

Opplysninger om behandling med blodtrykkssenkende medikamenter, kolesterolsenkende medikamenter, bruk av insulin og diabetes tabletter ble innhentet fra spørreskjema med svarkategoriene: 1) bruker nå, 2) brukte tidligere, men ikke nå og 3) aldri brukt. For statistiske analyser ble medikamentvariablene dikotomisert ved å slå sammen kategori 2) tidligere og 3) aldri.

3.1.3 Statistiske analyser

Statistiske analyser ble gjennomført med StataMP versjon 17.0 (Stata Corp LP, College Station, TX, USA).

Beskrivende statistikk ble brukt for å beskrive populasjonen stratifisert på tilstedeværelsen av DR og er oppgitt i gjennomsnitt (+/- standardavvik) for kontinuerlige variabler og antall (prosentandel) for de kategoriske variablene. Pearsons t-test ble brukt for å sammenligne kontinuerlige variabler og kji-kvadrattest for kategoriske variabler.

DR prevalens ble beregnet ut fra studiepopulasjonen med diabetes blant deltagere i TES2.

Det ble beregnet kumulativ insidens fra TES1 til TES2. Studiepopulasjonen som insidensen ble beregnet ut fra var basert på deltagere som var i risiko for å utvikle sykdommen i TES2. Denne gruppen inkluderte alle deltagerne som hadde diabetes i TES1, men ikke DR og som i tillegg deltok i fundusfotografering i TES2.

Multivariable og alders- og kjønnsjusterte logistiske regresjonsmodeller ble brukt for å beregne oddsratio (OD) og 95 % konfidensintervall for assosiasjoner mellom retinopati og risikofaktorer. En p-verdi $<0,05$ ble brukt som grenseverdi for statistisk signifikans.

Det ble initialt gjennomført kjønns -og aldersjusterte univariate logistisk regresjonsanalyser med risikofaktorer som ut fra litteratur kunne mistenkes å være assosiert med DR. Basert på p-verdi $< 0,25$ i kjønns- og aldersjusterte univariate analyser ble risikofaktorene inkludert i en kjønns- og aldersjustert multivariabel analyse. Ved hjelp av «stepwise backward selection» ble risikofaktoren med høyest p-verdi ekskludert fra modellen trinnvis. Mellom hvert trinn ble

ny redusert modell sammenlignet med gammel modell ved hjelp av Wald-test. I tillegg ble det modellert en alternativ modell uten justering for diabetesbehandling med tablett eller insulin.

3.1.4 Arbeidsprosessen

Arbeidsprosessen startet sommeren 2021. Sammen med veiledere ble det utarbeidet en problemstilling og en tidsplan. Studenten(Una Nikolaisen) startet med å lese litteratur om DR og risikofaktorer for å legge et grunnlag for hvilke variabler fra Tromsøundersøkelsen som skulle inkluderes i studien. En prosjektbeskrivelse ble utformet og levert desember 2021. Høsten 2021 søkte veileder om godkjenning for utlevering av datamaterialet, og jeg fikk utlevert datafilen med materialet februar 2022. Hovedveileder ved ISM, Geir Bertelsen, har hjulpet med de statistiske analysene og utformingen av hele oppgaven. Med god hjelp fra veileder og min samboer som er masterstudent i informatikk, fikk jeg ferdigstilt de statistiske analysene og laget tabellene. I mars 2022 startet skriveprosessen og oppgaven ble levert 2022, den ble ikke godkjent og er omarbeidet sommeren 2022 og ferdigstilt i august 2022. Gjennom prosessen har det vært løpende kontakt med veileder i form av e-post, digitale møter og fysiske møter.

4 Resultater

8344 personene deltok i TES2. Av disse var det 594 (7,9%) personer som hadde diagnosen diabetes. Deltakerne var i alderen 40- 85år. Gjennomsnittlig aldersgruppe var 64,45 (SD 9,2). Det var 319 (53,7%) menn og 277 (46,6%) kvinner som deltok. Totalt 31 deltagere med diabetes ble ekskludert på grunn av manglende samtykke eller manglende/ikke graderbare bilder på minst ett øye som gir et endelig utvalg på 563 deltagere med graderbare bilder for DR på minst ett øye.

Tabell 1 viser deltakerkarakteristikk stratifisert på DR. Deltagerne med DR hadde signifikant høyere systolisk BT (139.95 mmHg mot 135.94mmHg,) høyere HbA1c (58mmol/mol mot 53 mmol/mol) mer utbredt bruk av insulin (40% mot 12,3%), mer utbredt bruk av diabetestabletter (61,5% mot 45,2%), høyere s-glucose(8,5 mmol mot 7,9 mmol) og lengre diabetesvarighet (13,9 år mot 10,6 år).

Forekomsten av DR i TES2 var 29,1%. Det var 88 (53,6 %) menn mot 76 (46,3%) kvinner som hadde diagnosen. Det var samme prevalens av DR for kvinner og menn (29,1%).

Forekomsten av proliferativ DR var 1,6%. Det var høyere prevalens av proliferativ DR blant menn 2,3% mot 0,7% kvinner. Se tabell 5. Forekomsten av både diabetes og DR øker med økende alder frem til 65 års aldersgruppe, og minket deretter fra 70års aldersgruppe. Det var flest menn i aldersgruppen 65-69 år som hadde DR (14,6%) og flest kvinner i aldersgruppen 70-74 år(13,4%), se figur 2.

I de univariable logistisk regresjons analysene, justert for alder og kjønn, var økt systolisk blodtrykk, økt HbA1c, diabetesvarighet, økt serum glukose, bruk av insulin og bruk av diabetestabletter signifikant assosiert med DR. (Tabell 2).

Statistisk signifikante variabler i den alders og kjønnsjusterte modellen ble inkludert i den multivariable modellen. I modell 1 var systolisk blodtrykk (odds ratio (OR) 1,01, 95% konfidensintervall (KI) 1,00-1,02), bruk av insulin (OR 4,87, 95%KI 3,02-7,85) og bruk av diabetes tabletter (OR 1,79, 95%KI 1,17-2,72) signifikant assosiert med DR (Tabell 3).

I den alternative modellen uten justering for diabetes tabletter og insulin var systolisk blodtrykk (OR 1,01, 95%KI 1,00-1,03), HbA1c (OR 1,32, 95% KI 1,09-1,59) og diabetes varighet (OR 1,00, 95%KI 1,00-1,04) signifikant assosiert med DR (Tabell 4).

Insidensen av DR ble beregnet fra 2007-08 (TES1) til og med 2015-2016 (TES2). Det var 3 674 personer som deltok på fundusfotografering i TES1 som også deltok i TES2.

Totalt 130 deltagere med diabetes i TES1 uten DR deltok i TES2 og av disse var det 40 deltagere som hadde utviklet DR i løpet av perioden på 8 år. Det gir en kumulativ insidens på 30,7% på 8 år,(tabell 5). Det var flest kvinner som utviklet DR (22 kvinner mot 18 menn).

Det var flest kvinner i aldersgruppen 60-64 år som utviklet sykdommen (11 stk) , se figur 2.

Tabell 6 viser en univariat logistisk regresjon justert for kjønn og alder der blant de 130 personene som var i risiko for å utvikle diabetesretinopati. Man fant ingen signifikante assosiasjoner mellom risikofaktor og utvikling av DR.

5 Diskusjon

5.1 Prevalens, risikofaktorer og insidens

Prevalens av DR i TES 2 (2015-16) var 29,1 % blant deltagere med diabetes. Prevalens DR rapportert i TES 1 (2007-08) var 26,8 % som indikerer en relativt stabil forekomst av DR i løpet av 8 år fra 2007 til 2015. Flere andre populasjonsbaserte studier rapporterer DR prevalens mellom 24,7–28,4 % ved bruk av lignende metodikk for gradering av retinopati. Dette samsvarer med lignende studier, «Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy»(20), en samlet litteraturstudie (pooled study) som inkluderte 35 studier fra 1980-2008 med data fra 22,989 individer med diabetes rapporterer en prevalens på 34.6% (95% CI 34.5–34.8). «Retinopathy in old persons with and without diabetes mellitus: the Age, Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik Study (AGES-R), en islandsk populasjonsbasert tverrsnittstudie som rapporterer prevalens av retinopati i en gruppe eldre mennesker med og uten diabetesdiagnose rapporterer en prevalens på 12,4% for totalpopulasjonen, og 27% blant deltagere med diabetes. (35). «Prevalence of diabetic retinopathy in Norway: report from a screening study.» En screeningstudie der 299 tilfeldig utvalgte mennesker med diabetes fra tre ulike regioner i Norge, rapporterer en prevalens på 28%, nærmest identisk med denne studien(36). I The Blue Mountain Eye study(22), som er en kartleggingen av synsnedsettelse og vanlige øyesykdommer i en eldre Australsk befolkning, fant de DR prevalens på 32,4% som er noe høyere prevalens sammenlignet med TES2. Noe av forklaringen på høyere forekomst av DR i The Blue Mountain eye study kan være at deltagerne var eldre sammenlignet med denne studien. I The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR) fant man en enda høyere prevalens, men deltakerne i WESDR hadde en lengre varighet av diabetes (21).

Forekomsten av proliferativ DR var 1,6% i denne studien, andre populasjonsbaserte studier som The Blue Mountain Eye Study (22), og AGES-R (35) rapporterer om forekomst mellom 1%-1,6%. Sammenlignet med TES 1 (1), som hadde en forekomst på 1,2% er det en lett økning.

I de alders- og kjønnsjusterte analysene var det signifikante assosiasjoner mellom retinopati og veletablerte risikofaktorer som insulinbruk, diabetesvarighet, HbA1c, ikke-fastende glukose og forhøyet systolisk blodtrykk. «Biologic risk factors associated with diabetic retinopathy: the Los Angeles Latino Eye Study»(19) En populasjonsbasert tverrsnittstudie

gjennomført blant latinamerikanere i Los Angeles 2007, med 6357 deltagere, utført med lignende metode som denne studien gjenfinner alle de samme signifikante variablene som denne studien. De fant også en signifikant sammenheng med mannlig kjønn. Det var flere menn mot kvinner som hadde diabetesdiagnosen i denne studien, men forskjellen var ikke signifikant. WESDR (19), en prospektiv populasjonsstudie av 1919 pasienter fra Storbritannia viste at utvikling av DR var sterkt assosiert med dysregulert blodsukker, høyt blodtrykk, alder, og ikke-røyking.

Bruk av diabetesmedisin i form av tablett behandling eller insulin og systolisk blodtrykk var signifikant assosiert med DR i multivariabel regresjons modell. Systolisk blodtrykk er en velkjent risikofaktor for DR, men det kan virke paradoksalt at bruk av diabetes tabletter og insulin er assosiert med DR. Dette kan skyldes at deltagere med kjent diabetes i stor grad har oppfølging av egen lege som ut fra nasjonale retningslinjer for diabetes behandling i stor grad vil behandle pasienter med alvorlig dysregulert blodsukker og kjente diabeteskomplikasjoner med en kombinasjon av diabetes tabletter og insulin, mens mindre alvorlige tilfeller uten kjente komplikasjoner behandles kun med tabletter og de mildeste formene med kun kostholdsråd. I tillegg var det blant deltakerne i TES2 opp mot 30% av deltagerne med diabetes som ble ny-diagnostisert på bakgrunn av $HbA1c > 6,5$ ved studiedeltagelse og dermed hadde kort diabetes varighet og mindre risiko for retinopati sammenlignet med deltagere med kjent diabetes og lengre varighet. Det er ikke tilgjengelig opplysninger om type diabetes i Tromsøundersøkelsen. Siden datamaterialet er basert på et tverrsnitt av befolkningen vil et stort flertall av deltagerne ha type 2 diabetes. En mindre andel forventes å være type 1 diabetes som behandles med insulin. Siden type 1 diabetes har lengre varighet og større andel retinopati vil dette også kunne påvirke assosiasjonen mellom insulin og DR.

Vi modellerte derfor en alternativ multivariabel logistisk regresjonsmodell uten justering for bruk av diabetes tabletter og insulin. I denne modellen var varighet av diabetes, systolisk blodtrykk og $HbA1c$ assosiert med DR.

I begge multivariable modellene besluttet vi å benytte $HbA1c$ og utelate ikke-fastende blodsukker siden ikke-fastende blodsukker var målt på varierende tidspunkt på dagen og dermed vil være tilnærmet fastende for noen deltagere og målt rett etter måltid for andre deltagere.

I de multivariable logistisk regresjonsmodellene var ikke lipider signifikant assosiert med DR. I litteraturen er det sprikende funn vedrørende assosiasjoner mellom serum lipidnivåer og DR. Total kolesterol var assosiert med økt odds for retinopati i The Chennai Urban Rural Epidemiology study (CURES) Eye study og nedsatt odds i Singapore Malay Eye Study(37, 38). Andre studier har ikke funnet noen assosiasjoner mellom kolesterol og retinopati, men noen har funnet funn assosiasjon mellom triglyserider og DR (39, 40).

Logistisk regresjon ble benyttet for å undersøke uavhengige effekter av en variabel på et normalfordelt utgangspunkt. Selv om det er få variabler i modellen, reflekterer disse variablene sanne signifikante data i studien. Det gjør det lettere å forstå resultatene. Det er en rekke ulike modellbygging (model building) strategier som er hensiktsmessig ved utvelgelse av variabler(41, 42). Prosessen springer ut fra prinsippet sparsomhet (Ockhams barberkniv)(43). Prinsippet om sparsomhet enkelt – vi bør ikke lete etter mer komplekse forklaringer når en enkel forklaring vil være tilfredsstillende. Denne prosessen av å slette og legge til variabler og modell justering fortsetter helt til alle ekskluderte variabler er kliniske og statistiske irrelevante, mens variablene som er i modellen er relevante.

Kumulativ insidens ble estimert til 30,8 %. En større retrospektiv observasjonsstudie gjennomført i Gloucester, England, fant en 4 års kumulativ insidens på 40.3% fra 2013 til 2016 og med en årlig insidens som varierte fra 10,9% i 2013 og reduserte seg til 8,5% i 2016 (44). En dynamisk kohorte studie fra Central Norfolk, England, med 17 års oppfølgingstid rapporterte om en insidens mellom 4-16,4%. 5 års kumulativ insidens var 4,0%, 10 års kumulativ insidens på 16,4% (45). Datasettet i denne studien får en insidens som er sammenlignbar med lignende studier. Likevel er det en svakhet at beregningen av personår uteblir. Kumulativ insidens for proliferativ diabetesretinopati var 3,7%.

5.2 Styrker og svakheter ved studien

En styrke ved studien er graderingsskalaen som er benyttet for å fastslå hvorvidt pasienten har DR: «The international Clinical Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular edema Disease Severity Scales». Dette er en graderingsskala som har vært benyttet i et stort antall studier og gir derfor mulighet til å sammenligne resultatene med andre studier. Videre vil den høye deltagelsen på 64% og et relativt høyt antall deltagere i tverrsnittsanalysene være en styrke.

En tverrsnittsstudie er ikke egnet for å se på årsakssammenhenger, fordi eksponering og utfall er studert på samme tidspunkt, hvilket vanskeliggjør å vite hva som kom først; eksponeringen eller sykdommen, eller om sykdommen skyldes en tredje faktor som ikke er identifisert (konfunder). Man kan likevel analysere assosiasjoner mellom eksponeringer og utfall i slike studier, men man må da være kritisk til fortolkningen av funnene.

Til tross for høy frammøteprosent (65%), er det en mulighet at deltakerne ikke er helt representative for den generelle befolkningen og dermed medføre seleksjonsbias. En generell bekymring i helseundersøkelser er den «sunn deltaker-effekten». Sunn deltaker-effekt er fenomenet der friske personer som er mer bevisst rundt egen helse tenkes å være de som har større sannsynlighet til å delta i studien enn personer som er syke. Dette kan føre til en underestimert forekomst av retinopati dersom personer med eksempelvis dårlig regulert blodsukker og blodtrykk ikke deltok i studien. Tromsøundersøkelsen er en frivillig undersøkelse hvor de inviterte selv velger om de skal delta. Man må derfor forvente lavere oppmøte blant mulige deltagere som for eksempel eldre på institusjon, eller er for syke til å komme seg til undersøkelsen. En motivasjon for mange deltagere i befolkningsundersøkelser å få gjennomført en helsesjekk og oppdage sykdom. Personer med kjent kronisk sykdom som allerede går til regelmessige undersøkelser ser kanskje ikke hensikten med å gå til Tromsøundersøkelsen for ytterligere undersøkelser og alle disse faktorene kan bidra til en sunn deltager-effekt og dermed underestimert forekomst.

En annen begrensning ved denne studien er mangelen på flere oppfølgingsbesøk for en god vurdering av insidens av sykdom. Med kun en oppfølging er det ikke mulig å beregne nøyaktig insidensrate som gjør at resultatene i denne studien ikke så lett lar seg sammenligne med andre insidenstall.

En svakhet ved studien er at tilgjengelig datamateriale ikke skiller mellom type 1 og type 2 diabetes. Man må forvente at alle deltagere med diabetes type 1 bruker insulin, mens en mindre andel deltagere med type 2 diabetes bruker insulin. Med det som utgangspunkt kan man tenke seg at insulin dermed er delvis en konfunder for diabetes type 1 slik at den sterke assosiasjonen mellom DR og insulin delvis er betinget i diabetes type og ikke insulin alene. Vi må derfor tolke resultatene med forsiktighet.

6 Konklusjon

Som konklusjon rapporterer denne studien prevalens av DR i Tromsø 7, samt kumulativ insidens av retinopati fra 2007-08 til 2015-16. Studien fant en lett økning i forekomst av DR i tidsperioden.

Basert på tverrsnittsdata fra TES 2 var systolisk blodtrykk, bruk av insulin og diabetes tabletter signifikant assosiert med DR i multivariabel logistisk regresjonsanalyse. Imidlertid gir datagrunnlaget ikke mulighet til å identifisere type diabetes og resultatene må derfor tolkes med forsiktighet.

I en alternativ multivariabel logistisk regresjonsmodell uten justering for insulin og diabetes tabletter var systolisk blodtrykk, HbA1c og diabetes varighet signifikant assosiert med DR.

Åtte års kumulativ insidens fra 2007-08 til 2015-16 var 30,8%

Funnene gir en indikasjon på at faktorer som type diabetes behandling, systolisk blodtrykk, HbA1c nivå og varighet av diabetes er assosiert med DR og at disse bør hensyntas i oppfølgingen av personer med diabetes.

7 Referanser

1. Bertelsen G, Peto T, Lindekleiv H, Schirmer H, Solbu MD, Toft I, et al. Tromsø eye study: prevalence and risk factors of diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol.* 2013;91(8):716-21.
2. Norges blindeforbund. Diabetes retinopati [Internett]. Norge: Norges blindeforbund; 2021 [referert 2021 Aug 09.08.2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.blindeforbundet.no/oyehelse-og-synshemninger/diabetes-retinopati>.
3. Kahn HA, Leibowitz HM, Ganley JP, Kini MM, Colton T, Nickerson RS, et al. The Framingham Eye Study. I. Outline and major prevalence findings. *Am J Epidemiol.* 1977;106(1):17-32.
4. Buch H, Vinding T, Nielsen NV. Prevalence and causes of visual impairment according to World Health Organization and United States criteria in an aged, urban Scandinavian population: the Copenhagen City Eye Study. *Ophthalmology.* 2001;108(12):2347-57.
5. Buch H, Vinding T, La Cour M, Appleyard M, Jensen GB, Nielsen NV. Prevalence and causes of visual impairment and blindness among 9980 Scandinavian adults: the Copenhagen City Eye Study. *Ophthalmology.* 2004;111(1):53-61.
6. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care.* 2004;27(5):1047-53.
7. Saaddine JB, Honeycutt AA, Narayan KM, Zhang X, Klein R, Boyle JP. Projection of diabetic retinopathy and other major eye diseases among people with diabetes mellitus: United States, 2005-2050. *Arch Ophthalmol.* 2008;126(12):1740-7.
8. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet.* 2011;378(9785):31-40.
9. Williams R, Airey M, Baxter H, Forrester J, Kennedy-Martin T, Girach A. Epidemiology of diabetic retinopathy and macular oedema: a systematic review. *Eye (Lond).* 2004;18(10):963-83.
10. Stene LCR, Paz Lopez-Doriga; Åsvold, Bjørn Olav; Bjarkø, Vera Vik; Sjørgjerd, Elin Pettersen; Njølstad, Inger; Hopstock, Laila Arnesdatter; Birkeland, Kåre I.; Gulseth, Hanne L. . Hvor mange har diabetes i Norge i 2020? 2020.
11. NOKLUS. Fra samtykkebasert til reservasjonsbasert register [Internet] [Internet]. Noklus.no: Norges kvalitetsforbedring av laboratorieundersøkelser(NOKLUS); 2021 [oppdater 14. Jan 2021; referert 2022 31.05.2022]. Tilgjengelig fra: www.noklus.no/aktuelt/2021/januar/norsk-diabetesregister-for-voksne-na-reservationsbasert-register/.
12. Vallance JH, Wilson PJ, Leese GP, McAlpine R, MacEwen CJ, Ellis JD. Diabetic retinopathy: more patients, less laser: a longitudinal population-based study in Tayside, Scotland. *Diabetes Care.* 2008;31(6):1126-31.
13. Misra A, Bachmann MO, Greenwood RH, Jenkins C, Shaw A, Barakat O, et al. Trends in yield and effects of screening intervals during 17 years of a large UK community-based diabetic retinopathy screening programme. *Diabet Med.* 2009;26(10):1040-7.
14. Wong TY, Mwamburi M, Klein R, Larsen M, Flynn H, Hernandez-Medina M, et al. Rates of progression in diabetic retinopathy during different time periods: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care.* 2009;32(12):2307-13.

15. International diabetes federation. IDF Diabetes Atlas 10 th edition, Interactive map 2019 [referert 2022 04.07.2022]. Tilgjengelig fra: <https://diabetesatlas.org>.
16. Claire E Fraser M, PhD, Donald J Dámico, MD. Diabetic Retinopathy: Classification and clinical features. UpToDate, Wisconsin(Accessed August 22, 2021); Oct 26 2020.
17. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BE. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XXII the twenty-five-year progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology*. 2008;115(11):1859-68.
18. Grauslund J, Green A, Sjølie AK. Prevalence and 25 year incidence of proliferative retinopathy among Danish type 1 diabetic patients. *Diabetologia*. 2009;52(9):1829-35.
19. Varma R, Macias GL, Torres M, Klein R, Peña FY, Azen SP. Biologic risk factors associated with diabetic retinopathy: the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology*. 2007;114(7):1332-40.
20. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012;35(3):556-64.
21. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol*. 1984;102(4):527-32.
22. Mitchell P, Smith W, Wang JJ, Attebo K. Prevalence of diabetic retinopathy in an older community. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 1998;105(3):406-11.
23. Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, Turner RC, Holman RR, Manley SE, et al. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia*. 2001;44(2):156-63.
24. Kramer CK, Rodrigues TC, Canani LH, Gross JL, Azevedo MJ. Diabetic retinopathy predicts all-cause mortality and cardiovascular events in both type 1 and 2 diabetes: meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care*. 2011;34(5):1238-44.
25. Cheung N, Rogers S, Couper DJ, Klein R, Sharrett AR, Wong TY. Is diabetic retinopathy an independent risk factor for ischemic stroke? *Stroke*. 2007;38(2):398-401.
26. Cheung N, Wong TY. Diabetic retinopathy and systemic vascular complications. *Prog Retin Eye Res*. 2008;27(2):161-76.
27. Hamann SF, Peter. Praktisk oftalmologi. In: Forlag G, editor. *Praktisk oftalmologi*. 1. 4 utgave. København: VELUX FONDEN; 2018. s. 189-96.
28. Fosmark D, Bertelsen G, Erke M. Retina- Diabetesretinopati [Internett]. Nasjonal kvalitetshåndbok for oftalmologi; 2017 [referert 2021 26.10.2021]. Tilgjengelig fra: helsebiblioteket.no/retningslinjer/oftalmologi/retina/diabetes-retinopati;jsessionid=2542DDF5EEC2D33DDF10F0BF4A169507.
29. White NH, Sun W, Cleary PA, Danis RP, Davis MD, Hainsworth DP, et al. Prolonged effect of intensive therapy on the risk of retinopathy complications in patients with type 1 diabetes mellitus: 10 years after the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol*. 2008;126(12):1707-15.
30. Jacobsen BK, Eggen AE, Mathiesen EB, Wilsgaard T, Njølstad I. Cohort profile: the Tromso Study. *Int J Epidemiol*. 2012;41(4):961-7.
31. Hopstock LA, Grimsgaard S, Johansen H, Kanstad K, Wilsgaard T, Eggen AE. The seventh survey of the Tromsø Study (Tromsø7) 2015-2016: study design, data collection, attendance, and prevalence of risk factors and disease in a multipurpose population-based health survey. *Scand J Public Health*. 2022:14034948221092294.

32. Bertelsen G, Erke MG, von Hanno T, Mathiesen EB, Peto T, Sjølie AK, et al. The Tromsø Eye Study: study design, methodology and results on visual acuity and refractive errors. *Acta Ophthalmol.* 2013;91(7):635-42.
33. Wilkinson CP, Ferris FL, 3rd, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology.* 2003;110(9):1677-82.
34. Bertelsen G. Tromsø eye study 2- Diabetic retinopathy. UiT Dhf; 2021.
35. Gunnlaugsdottir E, Halldorsdottir S, Klein R, Eiriksdottir G, Klein BE, Benediktsson R, et al. Retinopathy in old persons with and without diabetes mellitus: the Age, Gene/Environment Susceptibility--Reykjavik Study (AGES-R). *Diabetologia.* 2012;55(3):671-80.
36. Kilstad HN, Sjølie AK, Gøransson L, Hapnes R, Henschien HJ, Alsbirk KE, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in Norway: report from a screening study. *Acta Ophthalmol.* 2012;90(7):609-12.
37. Rema M, Premkumar S, Anitha B, Deepa R, Pradeepa R, Mohan V. Prevalence of diabetic retinopathy in urban India: the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES) eye study, I. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46(7):2328-33.
38. Wong TY, Cheung N, Tay WT, Wang JJ, Aung T, Saw SM, et al. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy: the Singapore Malay Eye Study. *Ophthalmology.* 2008;115(11):1869-75.
39. Brown JB, Pedula KL, Summers KH. Diabetic retinopathy: contemporary prevalence in a well-controlled population. *Diabetes Care.* 2003;26(9):2637-42.
40. Emanuele N, Sacks J, Klein R, Reda D, Anderson R, Duckworth W, et al. Ethnicity, race, and baseline retinopathy correlates in the veterans affairs diabetes trial. *Diabetes Care.* 2005;28(8):1954-8.
41. Bursac Z, Gauss CH, Williams DK, Hosmer DW. Purposeful selection of variables in logistic regression. *Source Code Biol Med.* 2008;3:17.
42. Greenland S. Modeling and variable selection in epidemiologic analysis. *Am J Public Health.* 1989;79(3):340-9.
43. Zhang Z. Model building strategy for logistic regression: purposeful selection. *Ann Transl Med.* 2016;4(6):111.
44. Scanlon PH, Nevill CR, Stratton IM, Maruti SS, Massó-González EL, Sivaprasad S, et al. Prevalence and incidence of diabetic retinopathy (DR) in the UK population of Gloucestershire. *Acta Ophthalmol.* 2022;100(2):e560-e70.
45. Jones CD, Greenwood RH, Misra A, Bachmann MO. Incidence and progression of diabetic retinopathy during 17 years of a population-based screening program in England. *Diabetes Care.* 2012;35(3):592-6.

8 Tabeller

Deltakerkarakteristikk basert på diabetesretinopati diagnose							
	Retinopati n=164			Ingen retinopati n=399			p-verdi
	n*	SD+-	Gj.snitt/ %	n*	SD+-	Gj.snitt/ %	
Aldersgruppe (år)	164	9.48	64.45	399	9.18	64.69	0.773
Mannlig kjønn (%)	88		53,7	214		53,6	0.996
Systolisk BT (mmHg)	164	21.35	139.95	397	18.95	135.79	0.023
Diastolisk BT (mmHg)	164	10.47	74.78	397	9.51	73.80	0.873
BT medikament (ja/nei, %)	81/76		51,6	170/223		43,3	0.076
KMI kategori 1 (ja/nei,%)	23/141		14,0	55/343		13,8	0.710
KMI kategori 2 (ja/nei,%)	72/92		43,9	161/237		28,4	0.710
KMI kategori 3 (ja/nei,%)	69/72		42,0	182/216		45,7	0.710
Kolesterol (mmol/L)	163	1.15	4.91	396	1.22	5.07	0.133
Bruk av statiner (ja/nei, %)	86/67		56,2	184/196		48,42	0.151
HbA1c (%)	163	1.18	7,3	390	1.14	7,0	<0.001
Insulin (ja/nei, %)	58/87		40,0	45/320		12,3	<0.001
Diabetestabletter (ja/nei, %)	96/60		61,5	175/212		45,2	0.001
LDL (mmol/L)	163	1.02	3.23	396	1.12	3.23	0.165
HDL (mmol/L)	163	0.45	1.40	396	0.46	1.32	0.385
Triglycerider (mmol/L)	163	1.09	1.83	396	1.27	2.06	0.119
Glukose (mmol/L)	163	3.35	8.51	396	3.20	7.88	0.038
Diabetesvarighet (år)	133	13.85	13.50	308	10.55	7.17	0.001

Tabell 1 Deltakerkarakteristikk etter retinopati status 2015-2016. BT= Blodtrykk KMI= Kroppsmasseindeks, kategori 1= 0-25 kg/m², 2=25-30 kg/m², 3=over 30 kg/m². Fet skrift indikerer signifikans med p<0,05, verdiene er gjennomsnitt +- SD for kontinuerlige variabler og gruppestørrelse, +- SD er ikke oppgitt for kategoriske variabler. n* varierer på grunn av manglende data.

Alders og kjønnsjustert univariabel logistisk regresjon TES 2 2015-2016				
	n*	OR	95% KI	p-verdi
Systolisk BT (mmHg)	561	0.99	0.97-1.01	0.017
Triglyserider (mmol/L)	559	0.86	0.73-1.03	0.109
HbA1c (%)	553	1.37	1.17-1.69	<0.001
Diabetesvarighet (år)	441	1.04	1.02-1.06	<0.000
Glucose (mmol/L)	559	1.05	1.00-1.12	0.042
Insulin (ja/nei)	510	4.75	3.00-7.53	<0.001
Diabetestabletter (ja/nei)	543	1.96	1.34-2.88	0.001
Kolesterolsenkende medisin (ja/nei)	533	1.35	0.91-1.99	0.135
Kolesterol (mmol/L)	559	0.88	0.75-1.03	0.121
Blodtrykksbehandling (ja/nei)	550	0.86	0.69-1.06	0.179
LDL-kolesterol (mmol/L)	559	0.88	0.74-1.05	0.157
HDL-kolesterol (mmol/L)	559	1.21	0.80-1.82	0.352
KMI (kategori 1-3)	562	0.92	0.70-1.19	0.532
Diastolisk BT (mmHg)	561	0.99	0.97-1.02	0.911

Tabell 2 Risikofaktorer for retinopati alders og kjønnsjustert univariabel logistisk regresjon. Tromsø øyeundersøkelse 2015-2016, odds ratio (OR) og 95% konfidensintervall (KI). BT= Blodtrykk., KMI= Kroppsmasseindeks, kategori 1= 0-25 kg/m², 2=25-30 kg/m², 3=over 30 kg/m². n=antall observasjoner *n varierer mellom 562 til 461 grunnet manglende data. Fet skrift indikerer signifikans med p<0,05.

Multivariabel modell 1				
	n=	OR	95% KI	p-verdi
Systolisk BT (mmHg)	504	1.01	1.00- 1.02	0.004
Insulin (ja/nei)	504	4.87	3.02-7.85	<0.001
Diabetestabletter (ja/nei)	504	1.79	1.17- 2.72	0.006

Tabell 3 Risikofaktorer for retinopati, odds ratio (OR) og 95% konfidensintervall (KI). Alders og kjønnsjustert multivariabel logistisk regresjon. Tromsø øyeundersøkelse 2015-2016 BT= Blodtrykk. Fet skrift indikerer signifikans med $p < 0,05$. n=antall observasjoner

Multivariabel tabell 2 (alternativ modell) der variabelen insulin og diabetestabletter er ekskludert.				
	n=	OR	95% KI	p-verdi
Systolisk BT (mmHg)	433	1.01	1.00- 1.03	0.002
HbA1c (%)	433	1.32	1.09- 1.59	0.003
Diabetesvarighet (år)	433	1.00	1.00- 1.04	0.016

Tabell 4 Risikofaktorer for retinopati, odds ratio (OR) og 95% konfidensintervall (KI). Alders og kjønnsjustert multivariabel logistisk regresjon alternativ modell ekskludert variabel insulin og diabetes tabletter. Tromsø øyeundersøkelse 2015-2016 BT= Blodtrykk, fet skrift indikerer signifikans med $p < 0,05$. n=antall observasjoner

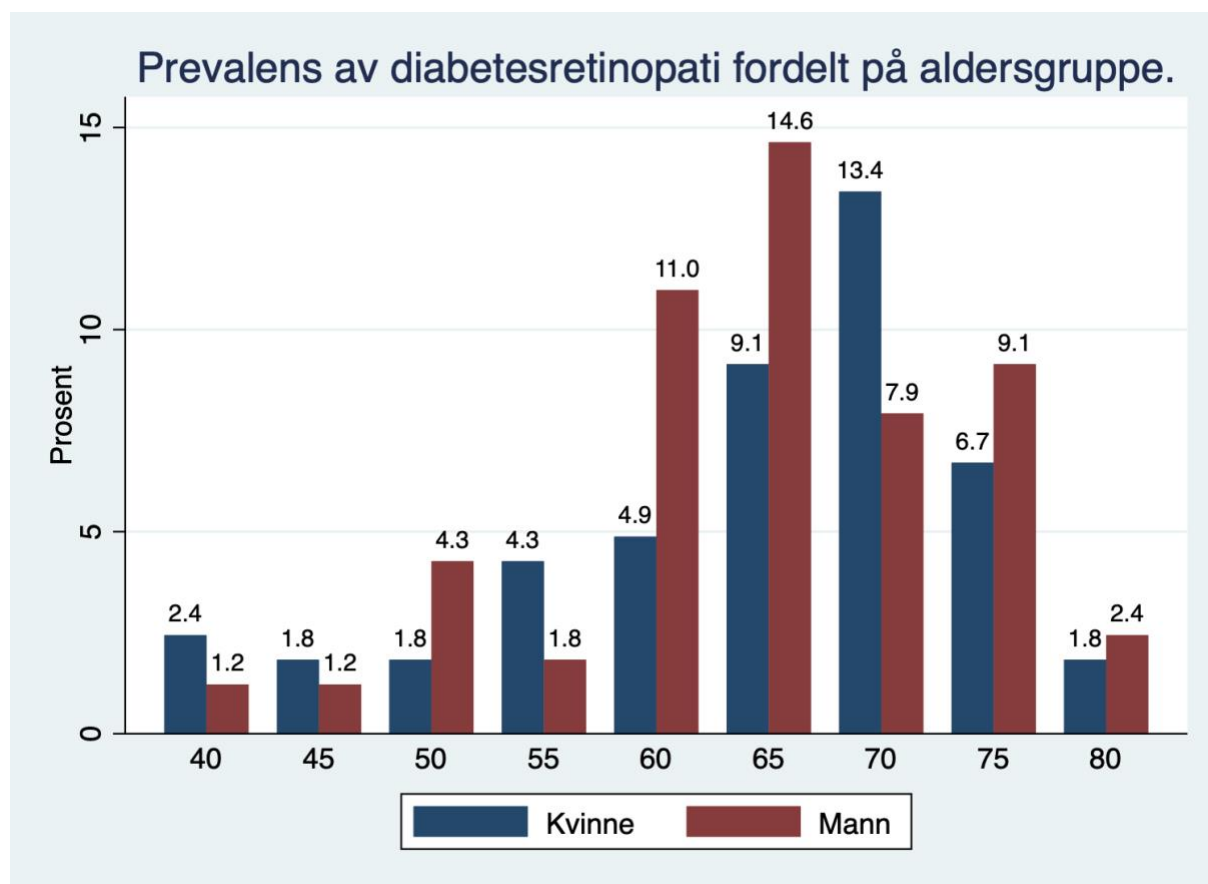
	Prevalens TES2			Insidens fra TES1 til TES2		
	Menn n=302	Kvinner n=261	Totalt n=565	Menn n=65	Kvinner n=65	Totalt n=130
Diabetes retinopati	88 (29,1%)	76(29,1%)	164(29,1%)	18(27,7%)	22(33,8%)	40/130=30,8%
Proliferativ retinopati	7(2,3%)	2(0,7%)	9 (1,6%)	7(10,8%)	2(3,08%)	9(6,9%)

Tabell 5, Prevalens og insidens av diabetesretinopati Tromsø øyestudie 2, fordelt på kjønn. n=antall observasjoner. TES1= Tromsø øyestudie 1(Tromsø 6) TES2= Tromsø øyestudie 2 (Tromsø 7).

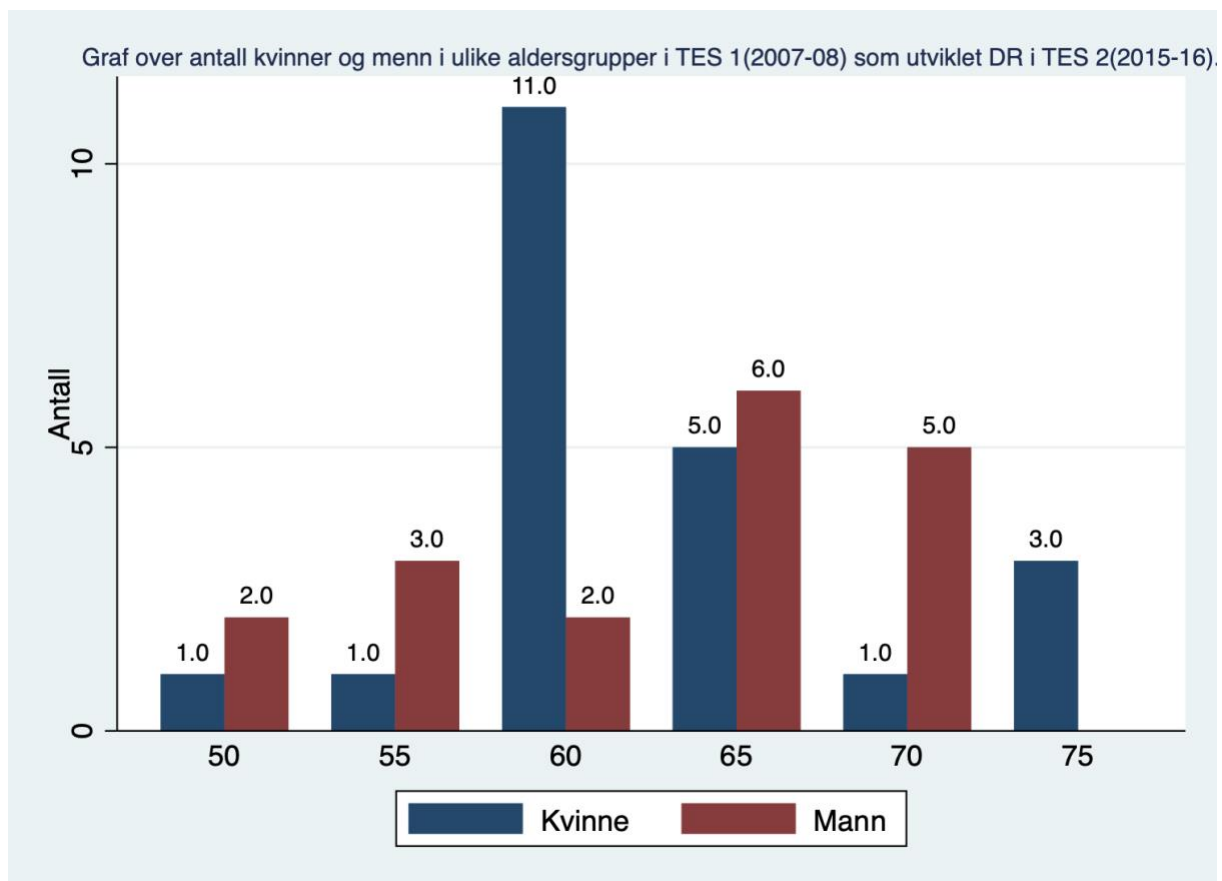
Alders og kjønnsjustert univariabel logistisk regresjon av insidens				
	n*	OR	95% KI	p-verdi
Systolisk BT (mmHg)	130	1.01	0.97-1.02	0.952
Diastolisk BT (mmHg)	130	1.00	0.96-1.04	0.992
Blodtrykksbehandling (ja/nei)	126	0.99	0.67-1.45	0.951
Kolesterolsenkende medisin (ja/nei)	127	0.20	0.66-1.45	0.933
Insulin (ja/nei)	121	1.33	0.49-3.57	0.569
Diabetestabeletter (ja/nei)	128	0.80	0.54-1.19	0.276
LDL-kolesterol (mmol/L)	129	0.97	0.63-1.50	0.919
HDL-kolesterol (mmol/L)	129	1.11	0.36-3.46	0.845
Kolesterol (mmol/L)	129	1.02	0.71-1.49	0.921
Triglyserider (mmol/L)	129	1.01	0.66-1.57	0.934
HbA1c (%)	129	1.20	0.89-1.62	0.219
Glucose (mmol/L)	129	1.08	0.94-1.24	0.239
KMI kategori 1-3	130	0.89	0.52-1.53	0.696
Diabetesvarighet (år)	64	1.04	0.91-1.18	0.543

Tabell 6 Risikofaktorer for retinopati, odds ratio (OR) og 95% konfidensintervall (KI), univariabel kjønns og aldersjustert logistisk regresjon for risikograppa som fikk retinopati TES 2 2015-2016 (insidens). n=antall observasjoner *n varierer mellom 64 til 130 grunnet manglende data. KMI= Kroppsmasseindeks, kategori 1= 0-25 kg/m², 2=25-30 kg/m², 3=over 30 kg/m².

9 Figurer



Figur 2 Prevalens av diabetesretinopati fordelt på aldersgruppe, TES 2 2015-2016



Figur 3 Antall menn og kvinner som utviklet DR fra Tromsø 6 til Tromsø 7. Aldersgruppene er hentet fra TES 1.

