

Diabetisk retinopati hos type 1-diabetikere i Frederiksborg Amt

Nina Jacobsen, Birgit E. Kjer, Ernst Goldschmidt, Ole Ortvad Andersen & Birger Thorsteinsson

Resumé

Introduktion: I 1995 viste en opgørelse i diabetesambulatoriet, Hillerød Sygehus, at 94% af de type 1-diabetikere og de insulinbehandlede type 2-diabetikere, der var tilknyttet ambulatoriet, blev screenet regelmæssigt i henhold til afdelingens referenceprogram for diabetisk retinopati. Vi ønskede fem år senere at undersøge, om den høje screeningstæthed var opretholdt, og at vurdere incidensen og risikofaktorerne for udvikling og progression af diabetisk retinopati og prævalensen af blindhed hos de type 1-diabetikere, der var tilknyttet Hillerød Sygehus.

Materiale og metoder: Øjenstatus og andre diabetesrelaterede kliniske parametre hos 223 type 1-diabetikere, der indgik i et kvalitetssikringsstudie i 1993, er blevet fulgt til 2000.

Resultater: Knap 97% af patienterne er blevet kontrolleret af en øjenlæge i henhold til afdelingens referenceprogram. Kun 2% af patienterne er socialt blinde (visus $\leq 0,1$ på bedste øje), og kun en patient er blevet blind siden 1993. Seksårsincidensen af nyopstået retinopati er 45%, 13% af patienterne er regredieret, 40% er progredieret, heraf 15% til proliferativ retinopati. De fundne risikofaktorer er overensstemmende med tidligere beskrevne risikofaktorer.

Diskussion: Kvalitetssikringsstudier er effektive til at sikre systematisk gennemførte undersøgelsesprogrammer og dermed øge screeningstætheden, også på længere sigt. Resultaterne af studiet understreger vigtigheden af et tæt samarbejde mellem diabetesambulatorier og øjenlæger samt nødvendigheden af regelmæssig screening. Der er behov for yderligere kvalitetssikringsstudier for at sætte fokus på screening for diabetisk øjensygdom og dermed mindske antallet af svagsynede eller blinde diabetikere.

Diabetisk retinopati er hovedårsagen til svagsynethed og blindhed hos yngre voksne i den vestlige verden [1]. Laserkoagulation af diabetisk retinopati reducerer signifikant risikoen for blindhed og nedsat syn [2, 3], hvorfor tidlig opsporing og forebyggelse af sendiabetiske øjenkomplikationer er væsentlig for bevarelse af diabetikernes livskvalitet. Et systematisk gennemført undersøgelsesprogram er i denne forbindelse værdifuldt.

Verdenssundhedsorganisationen [4] og Sundhedsstyrelsen [5] anbefaler regelmæssig screening for diabetisk øjensygdom hos type 1-diabetikere. Fra 1993 til 1995 gennemførtes et kvalitetssikringsstudie i diabetesambulatoriet på Hillerød Sygehus, hvor screeningstætheden for diabetisk øjensygdom hos henholdsvis type 1-diabetikere samt insulinbehandlede type 2-diabetikere og øvrige type 2-diabetikere steg fra 86% til 94%

og fra 84% til 89% [6]. Screeningstæthed defineres som hyppighed af øjenundersøgelser for diabetisk retinopati i relation til afdelingens referenceprogram, som anbefaler øjenundersøgelse ved diabetesdebut, efter fem, otte og ti års sygdomsvarighed og herefter en gang årligt, så længe retina er uden forandringer. Vi gennemførte derfor dette studie for at vurdere, om den høje screeningstæthed for diabetisk retinopati var vedligeholdt hos type 1-diabetikere, der var tilknyttet diabetesambulatoriet ved Hillerød Sygehus, og for at beskrive incidens og risikofaktorer for udvikling og progression af diabetisk retinopati hos denne population.

Materiale og metoder

Ved en tværsnitsundersøgelse, der blev foretaget i diabetesambulatoriet på Hillerød Sygehus i 1993, opfyldte 270 patienter følgende kliniske kriterier for type 1-diabetes: diagnose af diabetes før 30-årsalderen og insulinbehandling fra første diagnoseår. Af disse kunne 223 patienter indgå i nærværende undersøgelse fra 1993-2000, mens ni var afgået ved døden, og 38 var afsluttet fra ambulatoriet i opfølgingsperioden. Oplysninger om øjenstatus efter studiets start hos afsluttede patienter foreligger ikke, men disse patienter adskilte sig i øvrigt ikke fra de patienter, der indgik i undersøgelsen (**Table 1**).

I henhold til afdelingens referenceprogram foregår screening for diabetisk øjensygdom hos patienter med type 1-diabetes ved diagnosetidspunktet, efter fem, otte samt ti års sygdomsvarighed og herefter en gang årligt, så længe retina er uden forandringer. Ved begyndende retinopati kontrolleres patienterne hvert halve år eller hyppigere. Øjenundersøgelse foregår i mydriasis ved direkte oftalmoskopi; fundusfotografering er ikke generelt anvendt som screening. Læger på øjenafdelingen, Hillerød Sygehus, foretog 91% af øjenundersøgelserne, mens resten af undersøgelserne foregik hos privatpraktiserende oftalmologer.

Registreringen af øjenstatus blev foretaget ud fra beskrivelse og klassificering i journalen. I denne status indgik tid og sted for den sidst foretagne øjenundersøgelse, antal øjenundersøgelser siden 1995, visus og øjenbaggrundsforandringer, der blev klassificeret som: ingen forandringer, simplex retinopathia, intraretinale mikrovaskulære abnormiteter (IRMA) eller proliferativ retinopati (PDR). Endvidere registreredes dato for sidste kontrol i diabetesambulatoriet, hæmoglobin A1c (HbA1c) i hele opfølgingsperioden, insulinindosis, blodtryk, plasmakreatinin, antihypertensiv behandling og nyrestat-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Tabel 1. Karakteristik af de 223 patienter med type 1-diabetes (1993).

Variabel	Middel-værdi	Spredning
Varighed af diabetes mellitus (år)	18,8	11,6
Alder (år)	36,1	12
HbA1c ^a (%)	7,5	1,4
Systolisk BT	131	20
Diastolisk BT	77	9
Insulinenheder/døgn	45	16
Albuminuri (mg/døgn)	30 ^b	24-36
BMI (kg/m ²)	23,4	2,8
	Antal	%
Nefropati ^c	15	9
Mænd	124	56
Kvinder	99	44
Øjenstatus		
Ingen forandringer	119	53
Simplex retinopathia ^d	75	34
PDR ^e	29	13
≤0,1 på bedste øje	4	1,8

a) Normalværdi: 3,5-5,5%.

b) *Geometric mean*, 95% CI.

c) Nefropati: døgnurin-albumin > 300 mg.

d) Inkl. seks patienter med intraretinale mikrovaskulære abnormiteter (IRMA).

e) PDR = proliferativ diabetisk retinopati.

Tabel 2A. Prævalens af diabetisk retinopati 1993 og 2000 hos 223 patienter med type 1-diabetes mellitus.

	1993		2000	
	antal	%	antal	%
Ingen forandringer	119	53	77	35
Simplex retinopathia	75	34	89	40
PDR	29	13	57	25
≤0,1 på bedste øje	4	2	5	2

Tabel 2B. Incidens af diabetisk retinopati, 1993-2000.

	Patienter i risiko*	Antal	%
Nyopstået retinopati	119	54	45
Regredieret retinopati	104	14	13
Uændret retinopati	223	132	59
Progression af retinopati	194	77	40
Progression til PDR	194	30	15

*) Patienter for hvem det er muligt at befinde sig i nævnte gruppe.

tus, der blev klassificeret som: normal, mikroalbuminuri (døgnurinalbumin 30-300 mg), nefropati (døgnurinalbumin >300 mg) eller ukendt.

Den statistiske analyse er udført ved hjælp af SPSS 10.0. Normalfordelte variable er for kontinuerte parametre sammenlignet ved uafhængig t-test og for kategoriske parametre ved χ^2 -test eller - for små antal - Fishers eksakte test. Ved sammenligning af tre grupper er der for kontinuerte parametre anvendt variansanalyse. Data er angivet som middelværdi og spredning eller median (spændvidde). Risikofaktorer ved studiets start, der ved univariatanalyse havde signifikant betydning for udvikling af proliferativ diabetisk retinopati, blev indført i en multipel logistisk regressionsmodel med udvikling af proliferativ retinopati under studieperioden som afhængig variabel.

Resultater

Af de 169 patienter, der havde haft diabetes i mindst ti år, og hvor årlige øjenscreeninger tilsigtes, havde 97% været hos øjenlæge mindst en gang årligt i perioden 1995-2000, mens de resterende patienter var blevet undersøgt hvert andet år. Af de 54 patienter, der havde haft kortere diabetesvarighed, forelå der øjenundersøgelse i henhold til afdelingens referenciprogram hos 96%.

Tabel 2A viser prævalensen af diabetisk retinopati i henholdsvis 1993 og 2000, og **Tabel 2B** viser seksårsincidensen af diabetisk retinopati. Kun 2% af patienterne var socialt blinde (visus ≤ 0,1 på bedste øje), og kun en patient var blevet blind i studieperioden. Hos omkring halvdelen af de patienter, der var uden øjenforandringer eller havde ikkeproliferativ retinopati ved undersøgelsens start, var øjenstatus uændret i 2000 (**Fig. 1**). Nyopstået retinopati udvikledes i undersøgelsesperioden hos 45% af patienterne, dog kun hos 6% i form af proliferativ retinopati. Bestående ikkeproliferativ retinopati regredierede hos 13% og progredierede til proliferativ retinopati hos 31%.

I **Tabel 3** sammenlignes mulige risikofaktorer ved undersøgelsens start hos patienter uden øjenbaggrundsforandringer med simplex retinopathia eller med proliferativ retinopati. Langvarig diabetes, høj alder, høj HbA1c, højt blodtryk, mikroalbuminuri, nefropati og mandligt køn var alle risikofaktorer for udvikling og progression af øjenbaggrundsforandringerne. **Tabel 4** viser univariate sammenligninger af patienter, der er progredieret til proliferativ retinopati ved undersøgelsens afslutning, med øvrige patienter, der indgik i studiet (bortset fra patienter med proliferativ retinopati ved start). Multivariat logistisk regressionsanalyse viste, at de uafhængige risikofaktorer for progression til proliferativ retinopati var høj HbA1c ($p < 0,01$), mikroalbuminuri ($p < 0,05$) og simplex retinopathia ved studiets start ($p < 0,01$).

Diskussion

Det drøftes i disse år, hvorledes man bedst sikrer regelmæssig og systematisk screening for diabetisk øjensygdom. Sundhedsstyrelsen udsendte i april 2000 en beskrivelse af screeningstæthed for diabetesrelaterede øjenundersøgelser i landets amter. Det fremgik blandt andet, at kun 52% af de patienter, der var tilknyttet diabetesambulatorierne i Frederiksborg Amt, var blevet set af en øjenlæge i perioden 1997-1998 (ikke publicerede data). Vi har ikke kunnet genfinde den lave screeningstæthed, hverken i den treårige kvalitetssikringsperiode (1993-1995) eller i den femårige opfølgingsperiode (1996-2000). Det bør understreges, at data fra kvalitetssikringsperioden vedrører type 1- eller 2-diabetikere, der var tilknyttet diabetesambulatoriet på Hillerød Sygehus [6], mens Sundhedsstyrelsens tal er for hele Frederiksborg Amt, ligesom resultatet fra herværende undersøgelse kun omfatter type 1-diabetikere, der var tilknyttet diabetesambulatoriet på Hillerød Sygehus. På trods af dette forekommer diskrepansen at være markant. Den høje screeningstæthed på 97% i vort ambulatorium skal

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

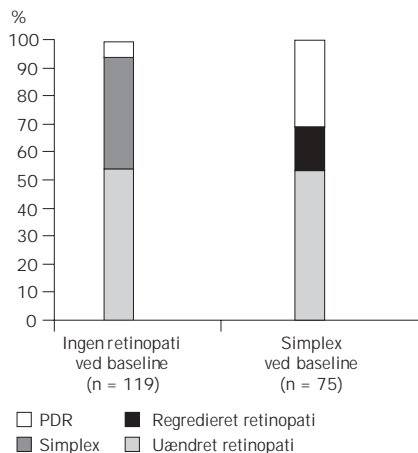


Fig. 1. Øjenstatus 2000, hos patienter uden retinopati og simplex retinopathia ved undersøgelsens start.

formentlig ses i sammenhæng med gennemførelsen af kvalitetssikringsprojektet i diabetesambulatoriet. I projektets treårige forløb steg screeningstætheden (i relation til referenceprogrammet) for diabetisk øjensygdom hos type 1-diabetikere og insulinbehandlede type 2-diabetikere fra 86% til 94% og fra 84% til 89% hos øvrige type 2-diabetikere.

Vores registreringer tyder på, at det er særdeles effektivt at foretage kvalitetssikringsprojekter, der sætter fokus på systematisk gennemførte undersøgelser i henhold til et referenceprogram – i dette tilfælde for sendiabetiske komplikationer – og derved øger screeningstætheden. Ikke alene steg scree-

ningstætheden for diabetisk øjensygdom, mens kvalitetssikringsprojektet foregik, men effekten vedvarede også fem år efter projektets afslutning.

Udviklingen af diabetisk øjensygdom svarer i vort studie til resultaterne i det største eksisterende studie af diabetisk retinopati – The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR)-undersøgelsen – med 1.210 type 1-diabetikere [7]. I vores undersøgelse var seksårsincidensen af nyopstået retinopati, af udviklet/progredieret retinopati og proliferativ retinopati henholdsvis 45%, 40% og 15%. De tilsvarende tal fra WESDR var efter fire års opfølgning 59%, 41% og 11% og efter ti års opfølgning 89%, 76% og 30% (7, 8). Der findes ikke direkte sammenlignelige danske opgørelser.

Prævalensen af diabetisk retinopati ved type 1-diabetes er muligvis faldende i Danmark, i hvert fald hvad angår simplex retinopathia. En undersøgelse i Fyns Amt i 1982 viste en prævalens af simplex retinopathia og proliferativ retinopati på henholdsvis 57% og 18% hos patienter med en medianalder på 37 år og en diabetesvarighed på 20 år [9]. De tilsvarende tal i vores population med en medianalder på 42 år og en diabetesvarighed på 25 år var 40% og 25%. Hos danske type 1-diabetikere med 25 års sygdomsvarighed er der fundet en kumulativ incidens for retinopati (alle grader) og for proliferativ retinopati på henholdsvis 100% og 48% [10]; blandt vores patienter med en diabetesvarighed på mere end 25 år var prævalensen af retinopati (alle grader) på 65%. I 1982 var prævalensen af blindhed

Tabel 3. Sammenligning af grupperne med hhv. ingen forandringer, simplex retinopathia og PDR, 2000.

	Ingen forandringer (antal) middelværdi (spredning)	Simplex retinopathia (antal) middelværdi (spredning)	PDR (antal) middelværdi (spredning)	p-værdi
Varighed af diabetes mellitus (år)	(77) 13,0 (10,6)	(89) 19,6 (10,8)	(57) 25,5 (10,1)	<0,001
Alder (år)	(77) 31,6 (11,2)	(89) 37,4 (11,9)	(57) 40,2 (11,2)	<0,001
HbA1c (%)*	(72) 7,0 (1,3)	(83) 7,5 (1,3)	(50) 8,2 (1,4)	<0,001
Systolisk BT	(73) 126 (17)	(85) 131 (19)	(53) 139 (23)	0,001
Diastolisk BT	(73) 75 (8)	(85) 77 (8)	(53) 80 (11)	0,003
Insulinheder/døgn	(77) 44,2 (17,7)	(89) 47,8 (15,7)	(57) 43,0 (15,7)	0,172
Albuminuri (mg/døgn)**	(56) 19,7 (16-24,3)	(66) 25,1 (19,4-32,5)	(41) 66,9 (40,2-119,5)	<0,001

	Ingen forandringer (antal) antal (%)	Simplex retinopathia (antal) antal (%)	PDR (antal) antal (%)	p-værdi
Nefropati	(61) 1 (1,6)	(69) 4 (6)	(42) 10 (24)	<0,001
Mikroalbuminuri	(61) 4 (6,5)	(69) 13 (18,8)	(42) 15 (35,7)	0,001
Mænd	(77) 32 (42)	(89) 59 (66)	(57) 33 (58)	0,006

*) Normalværdi: 3,5-5,5%.
 **) Geometric mean, 95% CI.

Tabel 4. Sammenligning af patienter, hvis sygdom er progredieret til PDR, og øvrige patienter, 2000.

	Progredieret til PDR (antal) middelværdi (spredning)	Øvrige patienter (antal) middelværdi (spredning)	p-værdi
DM varighed (år)	(30) 23,6 (10,1)	(164) 16,6 (11,3)	0,002
Alder (år)	(30) 39,9 (11,3)	(164) 34,7 (12,0)	0,028
HbA1c (%)*	(28) 8,1 (1,6)	(153) 7,3 (1,3)	0,007
Diastolisk BT	(28) 80 (9)	(157) 76 (8)	0,030

	Progredieret til PDR (antal) antal (%)	Øvrige patienter (antal) antal (%)	p-værdi
Mikroalbuminuri	(25) 11 (44)	(128) 17 (13,3)	0,001
Simplex retinopathia	(30) 23 (77)**	(164) 52 (32)	<0,001

*) Normalværdi: 3,5-5,5%.
 **) Inklusive seks patienter med IRMA, hvoraf de fem var progredieret til PDR.

(visus $\leq 0,1$ på bedste øje) blandt type 1-diabetikere (insulinbehandlede, debut < 30 år) i Fyns Amt på 6% [9], mens den tilsvarende prævalens i vores studie var 2%. Et studie fra Island viste, at prævalensen af blindhed blandt type 1-diabetikere blev reduceret fra 2,4% i 1980, hvor systematisk screening blev indført, til 0,6% i 1994 [11]. Prævalensen af blindhed hos type 1-diabetikere på landsplan er i 2002 ikke kendt. Der synes at være tegn på, at prognosen for diabetisk øjensygdom er forbedret i de senere år, således at færre får diabetisk retinopati, og færre mister synet som følge af diabetisk retinopati.

Risikofaktorer for udvikling og progression af diabetisk retinopati (alle grader) såvel som proliferativ retinopati var langvarig diabetes, høj alder, høj HbA1c, højt blodtryk, nyrepåvirkning og mandligt køn; sidstnævnte er dog ikke en risikofaktor for at få proliferativ retinopati. For proliferativ retinopati var sværere grader af retinopati ved studiets start også en risikofaktor. Disse fund er i overensstemmelse med WESDR [7] og flere andre tidligere studier [9, 12-16]. Dette understreger betydningen af et tæt samarbejde mellem endokrinologer og øjenlæger om behandlingen af de modificerbare risikofaktorer samt vigtigheden af regelmæssig screening for at bevare diabetikerens synsmæssige livskvalitet. Nærværende undersøgelse dokumenterer, at screeningstætheden for diabetisk retinopati på Hillerød Sygehus lever op til Verdenssundhedsorganisationens og Sundhedsstyrelsens anbefalinger om regelmæssig screening af type 1-diabetikere, samt at kvalitetssikringsstudier er effektive til at sikre systematisk gennemførte undersøgelsesprogrammer og dermed øge screeningstætheden også på længere sigt. Undersøgelsen tyder på, at prognosen for diabetisk øjensygdom er forbedret i Danmark. Prævalensen af blindhed blandt type 1-diabetikere var i vores studie på 2%, og kun en patient var blevet blind i opfølgingsperioden. De fundne modificerbare risikofaktorer for udvikling eller progression af diabetisk retinopati understreger vigtigheden af et tæt samarbejde mellem diabetesambulatorier og øjenlæger samt nødvendigheden af regelmæssig screening. Der er behov for yderligere kvalitetssikrings- og opfølgingsstudier for at sætte fokus på screening og behandling for diabetisk øjensygdom. En opgørelse over prævalensen af blindhed blandt diabetikere i Danmark savnes.

Summary

Nina Jacobsen, Birgit E. Kjer, Ernst Goldschmidt,

Ole Ortved Andersen & Birger Thorsteinsson:

Diabetic retinopathy in type 1 diabetics in the County of Frederiksborg.

Ugeskr Læger 2003;165:2953-6.

Introduction: Screening for diabetic retinopathy in a Danish county – are we following the recommendations? Incidence and risk factors of development and progression of diabetic retinopathy and prevalence of blindness among type 1 diabetics consulting the hospital of Hillerød are being described. **Material and methods:** A total of 223 type 1 diabetics (de-

but < 30 years of age, insulin treated from first year of diagnosis) identified in a cross-sectional study in 1993 and followed until 2000 when data from last examination in the diabetes out-patient clinic and the ophthalmology clinic are registered.

Results: Ophthalmologists have screened nearly 97% of the patients as stated in the recommendations of the department. Only 2% were blind and only one patient went blind during the study period. The incidence of development of retinopathy was (54/119) 45%, (14/104) 13% had improved, (77/194) 40% had a progression of retinopathy, and (30/194) 15% had progressed to proliferative retinopathy. Risk factors found in the study match previously described risk factors.

Discussion: Audits encourage the implementation of screening programmes and hence reduce sight threatening diabetic retinopathy. The results of the study emphasize the importance of close co-operation between diabetes out-patient clinics and ophthalmologists and the necessity of regular screening. More audits are needed to bring screening for diabetic eye disease into focus and decrease the number of weak-sighted and blind diabetics.

Reprints not available. Correspondence to: *Nina Jacobsen*, Emiliekildevej 54, DK-2930 Klampenborg. E-mail: njac@dadlnet.dk

Antaget den 30. januar 2003.

Hillerød Sygehus, Øjenafdelingen og Medicinsk Afdeling F.

Litteratur

1. Aiello LP, Gardner TW, King GL et al. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1998;21:143-56.
2. Bachmann M, Nelson S. Screening for diabetic retinopathy: a quantitative overview of the evidence, applied to the population of health authorities and boards. Bristol: Health Care Evaluation Unit, 1996.
3. Rohan TE, Frost CD, Wald NJ. Prevention of blindness by screening for diabetic retinopathy: a quantitative assessment. *BMJ* 1989;299:1198-201.
4. WHO. Prevention of Diabetes Mellitus: Report of a WHO study group. WHO technical report series No. 844. Geneva: WHO, 1994.
5. Sundhedsstyrelsen. Diabetesbehandling i Danmark – fremtidig organisering. København: Sundhedsstyrelsen, 1994.
6. Thorsteinsson B, Kirkegaard BC, Andersen OO. Kvalitetssikring i et diabetesambulatorium. *Ugeskr Læger* 1995;157:4335-9.
7. Klein R, Klein BE, Moss SE et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. IX. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1989;107:237-43.
8. Klein R, Klein BE, Moss SE et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XIV. Ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1994;112:1217-28.
9. Sjolie AK. Ocular complications in insulin treated diabetes mellitus. *Acta Ophthalmol Suppl* 1985;172:1-77.
10. Rossing K, Jacobsen P, Rossing P et al. Improved visual function in IDDM patients with unchanged cumulative incidence of sight-threatening diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1998;21:2007-15.
11. Kristinsson JK, Hauksdottir H, Stefansson E et al. Active prevention in diabetic eye disease. *Acta Ophthalmol Scand* 1997;75:249-54.
12. Klein R, Klein BE, Moss SE et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1984;102:520-6.
13. Klein R, Moss SE, Klein BE. Is gross proteinuria a risk factor for the incidence of proliferative diabetic retinopathy? *Ophthalmology* 1993;100: 1140-6.
14. Klein R, Klein BE, Moss SE et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. *Ophthalmology* 1998;105:1801-15.
15. Knudman MW, Welborn TA, McCann VJ et al. Prevalence of diabetic complications in relation to risk factors. *Diabetes* 1986;35:1332-9.
16. Stephenson JM, Fuller JH, Viberti GC et al. Blood pressure, retinopathy and urinary albumin excretion in IDDM: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1995;38:599-603.