NR 1. APRIL 1994. ÅRGANG 4.

NORSK EPIDEMIOLOGI

Norsk Forening for Epidemiologi

Norwegian Journal of Epidemiology

Tema:
DIABETES EPIDEMIOLOGI

Presis blodsukker-måling. Økt trygghet og bedre service overfor pasientene

Blodsukkerverdien på ca. – to – tre

Sett teststrimmelen i apparatet *Teststrimmelen suger opp riktig mengde blod* *Vent og les av blodsukkerverdien*

Stort enklere kan det neppe gjøres. Et lite målestikk på fingertuppen - en teststrimmel og dette lille hendige apparatet er alt som skal til. Ingen knapper å trykke på. Riktig mengde blod suges opp automatisk. I løpet av 1 minutt har du blodsukkerverdien fra bare 3 µL blod! Måleområde fra 2.2 til 27.8 mmol/l. Glucometer ELITE har 5 års garanti og uskiftbare batterier.

Bestill gjerne pr. telefon 67 53 74 50 eller fax 67 53 05 10
fra 24.04 telefon 67 06 86 00 eller fax 67 06 86 90

☐ Ja, vi bestiller _____ stk. GLUCOMETER ELITE blodsukkermåler à kr **498,-** inkl. mva.

☐ Ja, vi bestiller _____ stk. GLUCOMETER ELITE teststrimler i pk à 50 stk. kr **427,-** inkl. mva.

Navn: _____

Adresse: _____

Postnr: _____ Poststed: _____

Tlf: _____

Sendes til Bayer Norge A.S. Boks 111, 1324 Lysaker

Bestill innen 10 dager og få en skånsom Glucolet 2 stikkepenn på kjøpet.

Bayer Diagnostics

NORSK EPIDEMIOLOGI

MEDLEMSBLAD FOR NORSK FORENING FOR EPIDEMIOLOGI

Nr 1. April 1994. Årgang 4.

Redaktør:
Espen Bjertness
Statens institutt for folkehelse, Avd. for samf.med, Seksjon for epidemiologi, Geitmyrsveien 75, 0462 Oslo 4. Tlf. 22 04 22 00. Telefax. 22 04 23 51

Redaksjon:
Per Magnus og sekretær Liv Stene-Larsen
Statens institutt for folkehelse, Avd. for samf.med, Seksjon for epidemiologi, Geitmyrsveien 75, 0462 Oslo 4. Tlf. 22 04 22 00. Telefax. 22 04 23 51

ABONNEMENT:
Medlemsbladet sendes medlemmer av Norsk forening for epidemiologi og utvalgte biblioteker. Abonnement oppnås ved innmelding i foreningen.

FAGLIGE BIDRAG:
Faglige bidrag og tips sendes redaktøren.

ISSN 0803-2491
Opplag: 700
Trykk: Universitetsbibliotekets trykkeri, Oslo
Grafisk design: Redaktøren

INNHOLD

Redaktørens spalte 2

TEMA: DIABETESEPIDEMIOLOGI
- Innledning, Geir Joner 3
- Insidens og prevalens av Type 1 diabetes mellitus i Norge, Geir Joner 5
- Prevalens av Type 2 diabetes mellitus i Norge, Geir Joner 10
- Forekomst av diabetes i Norge belyst ved legemiddelstatistikk, Randi Myhr 11
- Ikke-genetiske årsaksforhold ved Type 1 diabetes mellitus, Geir Joner. 15
- Arvelig risiko og forekomst av Type 1 diabetes i Europa, Kjersti Skjold Rønningen 23
- Prevalensen av retinopathi og nefropathi hos diabetikere i en Rogalandskommune, Harald Bergrem og Rune Hapnes 29
- Resultatet av svangerskap hos diabetikere. Utviklingen i Norge fra 1967 til 1990, Jak Jervell og med.arb. 34
- De diabetiske senkomplikasjoners epidemiologi, Inger Njølstad 37
- Amputasjonsforekomst i normalpopulasjonen og diabetikere i Norge, Sverre Uhlving 42
- De diabetiske senkomplikasjoners epidemiologi: Nyrer, Anders Hartmann og Per Fauchald 45
- Akutte komplikasjoner hos barn med diabetes mellitus-epidemiologiske aspekter, Marit Bjørgaas. 51
- Plutselig uventet død hos diabetikere under 40 år, Hrafnkell Thordarson 56
- Dødelighet blant diabetikere i Nord-Trøndelag 1984-90 i relasjon til forventet dødelighet, Øystein Krüger og medarbeidere 57

CONOR
- Hva skjer? Per Magnus 64

ANDRE FAGARTIKLER
- Et alternativ til cox's regresjonsmodell i overlevelsesanalyse, Harald M Johnsen 65

NOFEs leder har ordet 71

FRIST FOR BIDRAG TIL NESTE UTGIVELSE

31. AUGUST

TEMA: KREFT EPIDEMIOLOGI

Redaktørens spalte

I den siste tiden har massemedia igjen laget sensasjonsoppslag basert på tendenser fra ikke-avsluttet eller ufullstendig analyserte epidemiologiske undersøkelser. Nå må vi lære av våre feil: å ikke presentere foreløpige resultater hvis uerfarne journalister er til stede. Vi må i alle fall sørge for at journalisten virkelig forstår at det er svært lang vei fra hypotese til konklusjon, og at veien til "sannhet" er lengre enn lang og enda litt lenger. Hva en sannhet i forskningssammenheng er, må forbli et akademisk diskusjonstema, men la det for all del være noe mer enn en p-verdi. Med en viss sannsynlighet for å ta feil, tror jeg ikke den pågående journalist er fornøyd med å bli henvist til skrifter av de store filosofer når spørsmålet er å få rede på "sannheten" om en sammenheng. Foreslå for vedkommende at forskningsmiljøet med jevne mellomrom kan kontaktes for å få rede på når tiden er inne for å skrive i avisen. Husk på frykten man kanskje unødvendig utsetter folk for med premature avisskriverier, men husk også på bias som kan introduseres hvis man analyserer på data som er under innsamling.

Temanummeret tar denne gang opp diabetes epidemiologi i hele sin bredde. Det har bare vært mulig takket være et godt samarbeide med Overlege, Dr. med. Geir Joner, Aker sykehus og skrivevillighet fra andre norske diabetesforskere, og økonomisk støtte fra Norges Diabetesforbund.

Sommerens store begivenhet for norske epidemiologer er Den fjerde norske epidemiologikonferansen, som arrangeres i Oslo, 2-3 juni. Hvis du ennå ikke har meldt deg på, er det fortsatt mulig. Se side 70.

Redaksjonen oppfordrer igjen medlemmer og andre til å publisere i Norsk Epidemiologi. Se side 72.

Espen Bjertness

Tema:

DIABETES EPIDEMIOLOGI

Geir Joner:

Overlege dr. med. Geir Joner, Barneavdelingen, Aker sykehus

"Forskningsprosjekter, hvor målet er primærforebyggelse av type 1 og 2 diabetes mellitus, vil starte innen få år".

Dette spesialnummeret av Norsk Epidemiologi er et resultat av Diabetesforsknings-konferansen, som ble arrangert av Norges Diabetesforbund i samarbeid med Norsk Forening for Epidemiologi 22.-22. oktober 1993 i Bergen. Man ble enige om at i tillegg til rapporten fra konferansen som Norges Diabetesforbund vil distribuere, var anledningen nå kommet til å gjøre bredden og kvaliteten i norsk epidemiologisk diabetes-forskning kjent for det epidemiologiske miljø gjennom foreningens tidsskrift.

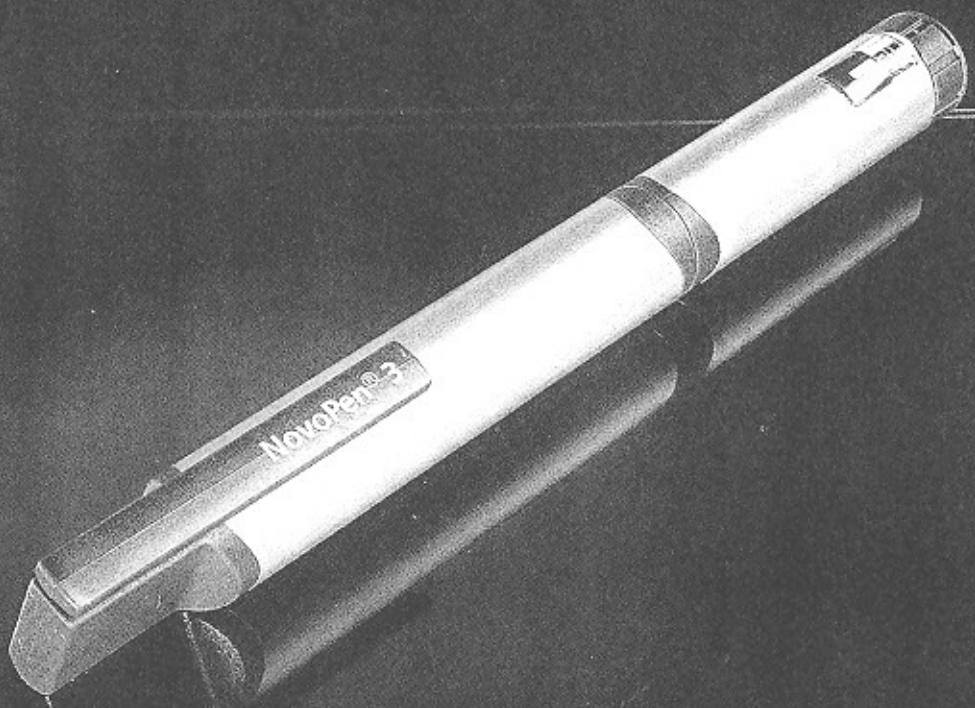
En hovedhensikt med Diabetesforsknings-konferansen var å samle diabetes-forsknings-miljøet i Norge, slik at deltagerne kunne få nye ideer innen eget forskningsfelt og evt etablere samarbeid med andre grupper. Hovedvekten var dog på norsk diabetes-epidemiologi, som i denne sammenheng omfatter etiologi, patogenese, insidens, prevalens, risikofaktorer, komplikasjons-epidemiologi og mortalitet. Innen alle disse områdene pågår det forskningsprosjekter som har sitt utgangspunkt dels fra epidemiologi-miljø og dels med basis i universitetssykehusene. I tillegg er det prosjekter av epidemiologisk natur som har sin basis i sentralsykehus og allmennpraksis og hvor epidemiologisk metode brukes i moderne kvalitetssikringsarbeid. Diabetes mellitus er en av de store og viktige folkesykdommer som rammer ca 120 000 mennesker i vårt land; ca 20 000 Type 1 og ca 100 000 Type 2 diabetes. Vi har hatt en forholdsvis dramatisk økning i insidensen av Type 1 diabetes og en stigende andel gamle mennesker i befolkningen vil medføre flere Type 2 diabetikere. Begge typer diabetes er tilstander hvor det er dokumentert at forløpet mht komplikasjoner og mortalitet er sterkt avhengig av behandlingskvaliteten og i hvilken grad pasienten har evner og kunnskap til egenomsorg. Det er derfor selvsagt at epidemiologiske basisdata for norske forhold er av stor betydning for å kunne vurdere om de oppsatte mål for behandlingen nåes.

Diabetes mellitus; både Type 1 og 2, er sykdommer hvor en nå øyner mulighet for forebyggelse. Basert på epidemiologiske og immunologiske studier de siste tiår, har man i 1993 nådd en milepæl ved at det første, store intervensjons-prosjektet på sekundær forebyggelse av Type 1 diabetes er startet i Europa med Norge som deltager (ENDIT-prosjektet). Det pågår også forskning som en antar vil føre til at prosjekter hvor målet er primær forebyggelse vil starte innen få år.

Type 2 (ikke insulin-avhengig) diabetes er sterkt genetisk betinget, men det foreligger klart definerte risiko-faktorer som gjør at forebyggelse til en viss grad er mulig gjennom helse- og kostholdsopplysning med vekt på vektreduksjon og fysisk aktivitet.

Det er mitt håp at dette spesialnummeret vil understreke betydningen av epidemiologisk kunnskap og forskning og at tilgangen på epidemiolgiske data bl.a. er en forutsetning for god diabetesomsorg og behandling.

ENDELIG!



NovoPen® 3

– penn for
middels langsomtvirkende insulin
og blandingsinsulin!

Be om å få den demonstrert

For ytterligere opplysninger, se Felleskatalogen

Novo Nordisk Pharma AS
Hauger Skolevei 16
Postboks 24
N-1351 Rud
Tel. 67 13 07 20
Fax 67 13 09 11

Novo Nordisk

INSIDENS OG PREVALENS AV TYPE 1 DIABETES MELLITUS I NORGE

Geir Joner

Geir Joner
Aker Diabetes forskningssenter
Aker sykehus
0514 Oslo

Sammendrag:
Vi får ca. 600 nye personer med Type 1 diabetes hvert år, derav ca 200 barn og ungdom. Norge er på "verdenstoppen" når det gjelder forekomst av denne sykdommen. Det synes å ha skjedd en fordobling av insidensen av Type 1 diabetes i Norge siden 60-tallet, og insidensen er muligens fortsatt økende. Flere studier viser at sykdommen er hyppigst på sør- og østlandet og sjeldnere i Nord-Norge, spesielt i Finnmark. Årsaken til dette er ukjent, men antas å ha miljømessige forklaringer. Antall personer i landet med Type 1 diabetes er ca 20 000. En regner Type 1 diabetes som den hyppigste, kroniske sykdom hos barn og ungdom som krever livslang og kontinuerlig medisinsk behandling.

Joner G. **Incidence and prevalence of Type 1 diabetes in Norway**. Nor J Epidemiol 1994; 4; 5-9

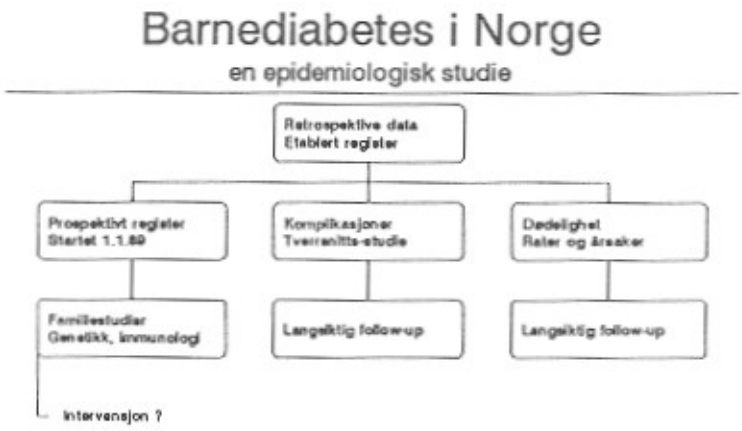
English summary:
In a report from Norway in 1927 on the association between epidemics of mumps (parotitis epidemica) and a rise in number of diabetic patients, the number of deaths in the age group 0-15 years was estimated to approximately 30 per year, corresponding to an annual incidence rate of 10 per 100,000.

Reports on the incidence of Type 1 diabetes were then sparse until the 1960s, when a report appeared from Oslo, Norway on the incidence of diabetes in Oslo 1925-54, based on hospital records. The incidence figures in Oslo compared well to Bergen for the younger age groups (9.8 vs. 8.0 per 100,000 per year). This study was followed by another study employing the same methods 1956-1965 , and the main conclusion was a constant trend with the exception of an apparent increase in children below 10 years of age.

This author reported in 1981 an annual incidence rate during the years 1973-1977 to be 17.6 · 10^{-5}. In the following five-year period, a mean annual incidence for both sexes in this period was 22.7 · 10^{-5}, 21.2 in girls and 24.1 in females. The annual incidence rate 1978-1982 was significantly higher compared to 1973-1977. The age-specific incidence rates in the age-group 0-14 years 1978-82 together with data for the age group 15-29 years in the same time period, show a steadily increase towards a maximum at 12 years of age. The incidence then decreased towards a minimum at 21 years for females and 24 years for males, and thereafter the incidence for both sexes again increased towards 30 years. Our conclusion on an increasing secular trend in incidence od IDDM is based on the comparison between our data from Oslo, which is close to the average for country, and the data from Oslo in previous years. Even when taken into account a possible underestimation of cases 1956-1965, it appears to have been real increase in incidence of childhood IDDM in Oslo 1956 - 1982.

In conclusion, the rapid rise in incidence of childhood diabetes between 1956 and 1972 is true and probably represents a continuation of a steadily increasing trend through previous decades. During the period 1973 - 1982 the incidence also have been gradually increasing more slowly. Whether a plateau is reached or not remains to be seen.

Data for insidens og prevalens av Type 1 (insulinavhengig) diabetes mellitus i Norge stammer stort sett fra Norsk Diabetesregister. Registeret er basis for prosjektet "Barnediabetes i Norge"; se oversikt i Figur 1.



Figur 1. Barnediabetes i Norge - en oversikt over prosjektet

Norsk diabetesregister er bygget opp i perioden 1978-1993 og inneholder personlige og medisinske opplysninger om alle nye tilfelle av diabetes mellitus hos barn under 15 år i Norge 1973-1982, alle nye tilfelle 15-29 år i Norge 1978-82 og alle nye tilfelle 0-29 år i Oslo 1983-1988. I tillegg legges nå inn alle nye under 15 år inn i registeret f.o.m. 1.1.89. Registeret baserer seg på 5 ulike studier foretatt av Oddmund Søvik og Geir Joner:

1) Retrospektiv insidens-studie av Type 1 (insulin-avhengig) diabetes mellitus 0-14 år 1973-77
2) Retrospektiv insidens-studie av Type 1 (insulin-avhengig) diabetes mellitus 0-14 år 1978-1982
3) Retrospektiv insidens-studie av Type 1 (insulin-avhengig) diabetes mellitus 15-29 år 1978-82
4) Retrospektiv insidens-studie av insulinavhengig diabetes mellitus (Type 1) i Oslo 1983-1988 (upublisert)
5) Prospektiv studie Type 1 (insulin-avhengig) diabetes mellitus 0-14 år fra 1.1.1989 (EURODIAB)

Gjennom de foretatte studier er det bygget opp en forskningsdatabase med opplysninger av dokumentert høy kvalitet om ca. 3600 nyoppdagede tilfelle av diabetes mellitus i Norge og fire av 5 studier er landsdekkende. Det foreligger nødvendige tillatelser fra myndighetene til å lagre personopplysninger, slik at dataene kan brukes i oppfølgingsstudier.
Det minimums data-sett som foreligger på alle diabetikere i registeret er:

- etternavn, fornavn
- fødselsdato og personnr
- kjønn
- bostedsfylke og kommune
- sykehus innlagt på 1. gang
- diagnosedato

I tillegg foreligger flg. opplysninger på deler av materialet:

- folkeregisterstatus pr. 1.7.92 (levende, død, utvandret)
- evt. stønader fra Rikstrygdeverket

De epidemiologiske studier som ligger til grunn for registeret har gitt dokumentasjon av incidens og prevalens av Type 1 diabetes i Norge (1-3). Det er vist at hyppigheten av Type 1 diabetes hos unge i Norge er den 3. høyeste i verden, nest etter Finland og Sverige, og det er videre vist betydelig geografisk insidensvariasjon innen Norge. Registeret (databasen) er i seg selv et unikt hjelpemiddel i epidemiologisk forskning omkring diabetes mellitus i Norge og er allerede benyttet i studier på: a) insidens og prevalens b) klinisk forløp og komplikasjoner, c) dødelighet.

Metodologiske aspekter:
Målsetningen for de retrospektive insidens-prosjektene var en komplett registering av alle nye tilfelle av sykdommen innen en viss aldersgruppe for en bestemt 5-års-periode på landsbasis; altså en meget ambisiøs målsetning.

Ved studier av endel andre sykdommer; f.eks. astma, vil problemet med diagnostiske kriterier spille så sterkt inn at sikre konklusjoner om sykdommens forekomst og evt. tidstrender er meget vanskelig eller umulig å oppnå. Når det gjelder Type 1 diabetes hos barn vil følgende gunstige forhold foreligge:

1. Sykdommen presenterer seg forholdsvis akutt med entydige symptomer og funn, slik at nær alle tilfelle vil komme til lege raskt og diagnosen vil bli stillet uten opphold.
2. Ingen unge mennesker vil dø med sykdommen uten at diagnose er stillet (i Norge).
3. Det vil i nær 100 % av tilfellene ikke være tvil om diagnosen diabetes, og hos barn vil nær 100 % av tilfellene være Type 1 diabetes (unntak: Type 2 diabetes-lignende tilstand hos barn og unge; kalles MODY). I aldersgruppen 15-29 år er det et visst innslag av Type 2 diabetes (10-20 %)
4. Ved sykdomsdebut vil alle bli behandlet ved sykehus; over 75 % ved barneavdelinger og over 90 % ved innleggelse.

Den primære kilde for data-rapportering var barneavdelingene og de medisinske avdelinger ved landets sykehus pluss et diabetes-senter i Oslo-området. Disse fikk et brev med forespørsel om å rapportere alle nye tilfelle av Type 1 diabetes i den angjeldende periode. Gjennom en intens oppfølging klarte man etterhvert å få svar fra nesten alle avdelinger.

Som sekundær kilde valgte man Rikstrygdeverkets trygderegister som man fikk tilgang til etter søknad. På det tidspunkt studi-

ene startet fikk barn og unge med Type 1 diabetes nesten automatisk grunnstønad, og trygdedataene ble derfor en svært verdifull sekundær-kilde. Som alternative sekundær-kilder vurderte man 1)medlemsregisteret i Norges Diabetesforbund og 2) "blå resepter" på insulin. Man valgte å ikke bruke medlemsregisteret fordi det på det aktuelle tidspunkt hadde for liten dekning i de aktuelle aldersgrupper, og det var ikke mulig å bruke "blå-reseptene" fordi det ikke er noen sentralisert registrering av data fra reseptene.

Som ventet var det en betydelig under-rapportering fra både den primære kilde (sykehus) og den sekundære kilde (RTV) og resultatene fremgår av Tabell 1. Av tabellen fremgår at i studie I (1973-77) var 736 av ialt 881 tilfeller rapportert fra begge kilder (sykehus+RTV). Av ialt 843 tilfelle rapportert fra sykehus, kunne 107 ikke gjenfinnes i RTV og av 774 tilfelle i RTV, var 38 ikke rapportert fra sykehus.

Årsakene til underrapportering fra sykehus var som følger:

1) Ikke alle sykehus hadde systematisk diagnose-registrering på innlagte pasienter.
2) Pasienten var behandlet poliklinisk og var ikke registrert i sykehusets diagnose-register for innlagte pasienter.
3) Utskrevet med feil diagnose (ikke i epikrise/journal, men i ØMI-rapport.)

Årsakene til underrapportering fra RTV var:
1) Pasienten hadde ikke søkt grunnstønad.
2) Pasienten hadde grunnstønad, men var ikke registrert i RTV's sentrale register.

Graden av komplett registrering ved bruk av begge kilder ("completeness of ascertainment") ble estimert fra basisdata i Tabell 1 ved hjelp av følgende formel:

Kompletthet av kilde A = C_A = (a+c)/N
Kompletthet av kilde B = C_B = (a+b)/N
C_A = a/(a+b) C_B = a/(a+c)
Sannsynlighet for å unnslippe begge metoder = X/N = $(1-C_A)(1-C_B)$
Kombinert grad av komplett registrering i kilde A+B = C_{AB} (%) (1-X/N) x 100

"Ascertainment" er presentert som prosenter med 95 % konfidens-intervall.
I studie I (1973-77) ble ascertainment estimert ved ovenstående

Tabell 1 Antall tilfelle rapportert fra sykehus-avdelinger (kilde A) og trygdereisteret (kilde B) etter alder og periode

		Sykehus-rapporter								
		1973-1977			1978-1982			1978-1982		
		0-14 år			0-14 år			15-29 år		
		+	-	Total	+	-	Total	+	-	Total
Trygde regis teret (RTV)	+	736[a]	38[b]	774	786[a]	103[b]	889	378[a]	195[b]	573
	-	107[c]	x	107+x	144c	x	144+x	211c	x	211+x
		843	38+x	881+x	930	103+x	1033+x	589	195+x	784+x
	Total	N= 736+38+107+x			N= 736+103+144+x			N= 378+195+211+x		

N = totalt antall tilfeller med IDDM
[a] = nye tilfelle med sykehus-journal og en trygdeytelse
[b] = nye tilfelle med trygdeytelse men uten sykehusjournal
[c] = nye tilfelle med sykehusjournal men uten trygdeytelse
[x] = ukjent antall tilfelle ikke rapportert fra sykehus eller RTV

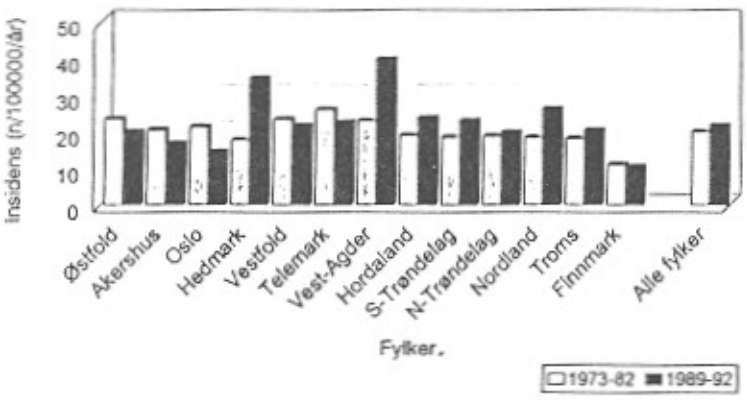
formel til 99.4 % (98.9-99.9) og i studie II (1978-82) til 98.2 (97.4-99.0). Konklusjonen er at man ved hjelp av to kilder har en nær komplett registrering. Senere har man brukt data-materialet til oppfølgingsstudier. Som et metodologisk poeng, påpekes det at man i denne forbindelse også har oppdaget over-rapportering på flg. grunnlag:

1) Fire (av 1914) tilfelle måtte strykes pga feil diagnosedato (de hadde fått sykdommen før den aktuelle periode).
2) To tilfelle hadde sekundær diabetes mellitus
3) Fire tilfelle hadde aldri hatt diabetes (feil diagnose fra sykehuset) Ialt 10 av 1914 tilfelle (0,5 %) var altså feilregistrert.

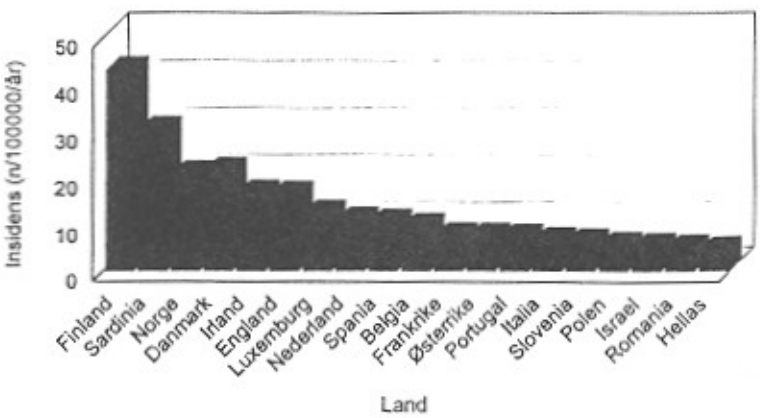
Insidens av Type 1 (insulin-avhengig) diabetes mellitus
Tallene fra de ulike insidens-studiene er oppsummert i Tabell 2. Basert på Joner & Søvik's foreløpige tall fra den prospektive barnediabetes-studien 1989-1992 ligger insidensen nå på 21 pr 100 000 pr år i aldersgruppen 1-14 år, hvilket gir ca 180 nye tilfelle på landsbasis pr. år. Tallene for 15-29 års gruppen er basert på Joner & Søvik's studie publisert i 1991 og er på samme nivå (18/100 000/år) og ca 170 nye tilfelle pr. år. Tallene for aldersgruppene 30 år eller eldre er estimert basert på skjønn basert på egne data 15-19 år og data fra Nord-Trøndelags-undersøkelsen for gruppen 20-29 år. Vi antar at de kommer til ca. 600 nye Type 1 diabetikere i Norge pr. år.
Finland, Sverige og Norge skiller seg ut med den høyeste insidens i verden av Type 1 diabetes hos barn og ungdom. På europeisk basis er det en gradient fra nord-vest mot sør-øst og Figur 2 viser de nyeste data fra en europeisk insidens-studie som nylig er publisert. Sardinia utgjør et særtilfelle med en insidens på høyde med Finland. I asiatiske land er insidensen av Type 1 diabetes meget lavere enn blandt kaukasoide befolkninger. Når det gjelF forskjellene innen Europa regner en med at både genetiske og miljømessige faktorer spiller inn (4).

Prevalens av Type 1 Barne-diabetes (insulinavhengig) diabetes mellitus
Fra insidens-studier i aldersgruppen 0-29 år er prevalensen i Norge beregnet til 0,14 % 0-14 år (ca 1200 personer) og 0,32 % 0-29 år (ca 5700 personer). I Tabell 1 er det også lagt inn et estimat på antall Type 1 diabetikere totalt og en har satt tallet til ca. 20 000 etter beste skjønn.

Geografiske forskjeller i Norge
Joner & Søvik har i flere studier vist geografiske forskjeller i insidens av Type 1 diabetes innen



Figur 2. Insidens av Type 1 (insulin-avhengig) diabetes mellitus 0-14 år 1973-1982 og 1989-1992 pr. fylke

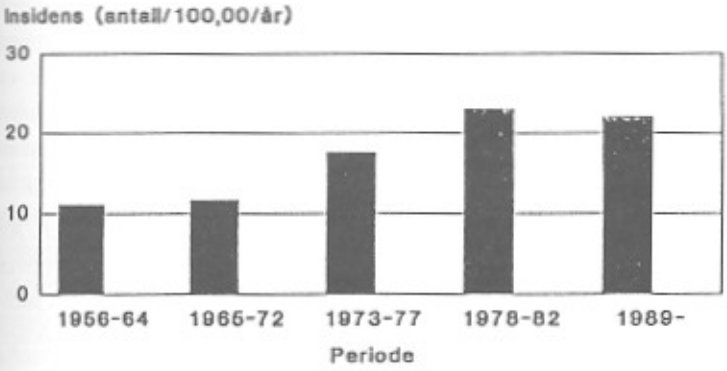


Figur 3. Insidens av Type 1 (insulin-avhengig) diabetes mellitus 0-14 år 1989-90 i endel europeiske land (EURODIAB studien).

Norge med en nord-sør-gradient, dvs en lav insidens lengst nord som jevnt økende sørøver mot Agderfylkene. Dette er altså et mønster helt motsatt av den europeiske sør-nord-gradient. Tallene fylkesvis for de to perioden 1973-1982 og 1989-1992 fremgår av Figur 3, og det er grunn til å merke seg Finnmark som har en spesielt lav insidens. Videre har (Joner, Krüger og Søvik) (5) vist en tydelig kyst-innland gradient m.h.t. insidens med lav insidens i fiskerikommuner langs kysten og høy insidens i landbrukskommuner i innlandet. Det er påvist særlig lav insidens i Finnmark og høyinsidens "clusters"1 i det sentrale sør-Norge.

Tidstrender

Det foreligger epidemiologiske data for Type 1 diabetes i Norge fra 1925 og frem til idag. Westlund (6) og senere Ustvedt (7) studerte forekomsten av diabetes i Oslo på 50 og 60-tallet og på samme tid ble det gjort en screening-undersøkelse i Bergen. Tall fra den første landsomfattende, retrospektiv insidens-studien i aldersgruppen under 15 år viste på slutten av 70-tallet en langt høyere insidens enn i tidligere studier (17.6 /100,000/ år). Senere er en årlig insidens av Type 1 diabetes på 20 pr 100,000 barn under 15 år dokumentert i et tiårsmateriale for perioden 1973-1982. Dette er en insidens blandt de høyeste i verden, og selv om det hefter seg en viss usikkerhet til de tidligste Oslo-tallene, synes det å være dokumentert en dobling av insidensen av barnediabetes i Norge over 20-30 år (Figur 4). Studier med lignende konklusjoner er kommet fra flere europeiske land.



Figur 4. Insidens av Type 1 (insulin-avhengig) diabetes mellitus i Oslo 1956-1989 i aldersgruppen 0-14 år

Tabell 2 Insidens og prevalens av Type 1 (insulin-avhengig) diabetes mellitus i Norge

Alder	Insidens		Prevalens	
	Antall nye pr år	Antall nye pr år pr 100 000	Antall tilfelle	%
0 - 14 år	180	21	1150	0,14
15 - 29 år	170	18	5700	0,32
30 +	250	10	13000*	
Alle aldre	600?	14	20000*	

*Antatte tall basert på flere kilder. Ikke gjort undersøkelser i Norge

Referanser:

1. Joner G, Søvik O: Incidence, Age at Onset and Seasonal Variation of Diabetes mellitus in Norwegian Children 1973 - 1977. Acta Paed Scand 1981;70:329-335.
2. Joner G, Søvik O: Increasing incidence of diabetes mellitus in Norwegian children 0-14 years 1973-1982. Diabetologia 1989;32:79-83.
3. Joner G, Søvik O: The incidence of diabetes mellitus 15-29 years in Norway 1978-82. Diabetologia 1991;34:271-274.
4. Green A, Gale EAM, Patterson C for the EURODIAB Ace Study Group: "Incidence of childhood-onset insulin-dependent diabetes mellitus: The EURODIAB Ace Study. Lancet 1992;339:905-909.
5. Joner G, Kruger Ø, Søvik O: Regional differences in the incidence of Insulin dependent Diabetes Mellitus in Norwegian Children. Abstract "International Symposium: Epidemiology and Etiology of IDDM in the Young", Paris, 12-15 Juni, 1991.
6. Westlund K: Incidence of diabetes mellitus in Oslo, Norway 1925 to 1954. Br J Prev Soc Med 1966;20:105-116.
7. Ustvedt HJ, Olsen E: Incidence of diabetes mellitus in Oslo, Norway 1956-65. Br J Prev Soc Med 1977;31:251-257.

PREVALENS AV TYPE 2 DIABETES MELLITUS I NORGE

Geir Joner

Geir Joner
Aker Diabetes forskningssenter
Aker sykehus
0514 Oslo

Alder	Prevalens	
	Antall tilfeller	%
30-39 år	3 500 [a]	0,5 [b]
40-49 år	4 000 [a]	0,7 [b]
30-99 år	91 000 [a]	3,7 [b]
Alle aldre	98 500 [a]	2,3 [c]

[a] Beregnet etter folkemengden 31.12.1990
[b] Nord-Trøndelag-studien 1984-86
[c] Kalulert, forutsatt ingen tilfeller < 20 år

Fakta:
Diabetes mellius forekommer som Type 1 (insulin-avhengig) og som Type 2 (ikkeinsulin-avhengig) diabetes mellius, og det store flertall av diabetikere har Type 2. Unge mennesker under 30 år får nærmest utelukkende Type 1 diabetes, og det er derfor mulig å få sikre tall for insidens (antall nye pr år) og prevalens (antall personer med sykdommen på et gitt tidspunkt) i denne aldersgruppen. Dog antas det at halvparten av nye tilfeller av Type 1 diabetes å ramme personer over 40 år. Det har lenge vært kjent at de nordiske land Finland, Norge og Sverige har den høyeste insidens av Type 1 diabetes i verden.

Forekomsten av Type 2 diabetes er vanskeligere å kartlegge fordi etter 30 års alder forekommer både Type 1 og Type 2, fordi sykdommen er mindre dramatisk og ikke fører til sykehusinnleggelse og fordi den forkommer hos eldre hvor det kan være en viss underdiagnostisering. I Norge er tallene for prevalensen av Type 2 diabetes basert på en tverrsnitts-undersøkelse (screening) i Nord-Trøndelag.

Ref: Groop, P.- H., Klaukka, T., Reunanen, A., Bergman, U., Borch-johnsen, K., Damsgaard, E.-M., Hreidarsson, A.B., Midthjell, K., Stålhammar, Østman, J. Diabetetsläkemedel i Norden. Analys av orsaker till variationer i förbrukningen. Folkpensionsanstaltens Publikationer, ML: 105, Helsingfors, 1991

Kommentar:
Vi har ikke tall som viser hvor mange personer som får Type 2 diabetes her i landet hvert år. Insidensen øker sterkt med alder frem til 80 år og ettersom antall gamle øker stadig, er det grunn til å tro antall nye tilfelle øker noe fra år til år. Basert på tall fra Nord-Trøndelag-undersøkelsen 1984-1986 kan man regne seg frem til at ca. 100.000 personer (ca. 2.5%) har sykdommen. Av disse vil langt de fleste være over yrkesaktiv alder. Diabetes mellitus er en av de store og viktige folkesykdommer i Norge.

(Utdrag fra "Diabetes i Norge". En rapport fra Diabeteskonferansen i Bergen 21 - 22. okt. 1993 arrangert av Norges Diabetesforbund og Norsk forening for epidemiologi).

FOREKOMST AV DIABETES I NORGE BELYST VED LEGEMIDDELSTATISTIKK

Randi Myhr

Randi Myhr
Norsk Medisinaldepot AS
Postboks 100 Veitvet
0518 Oslo

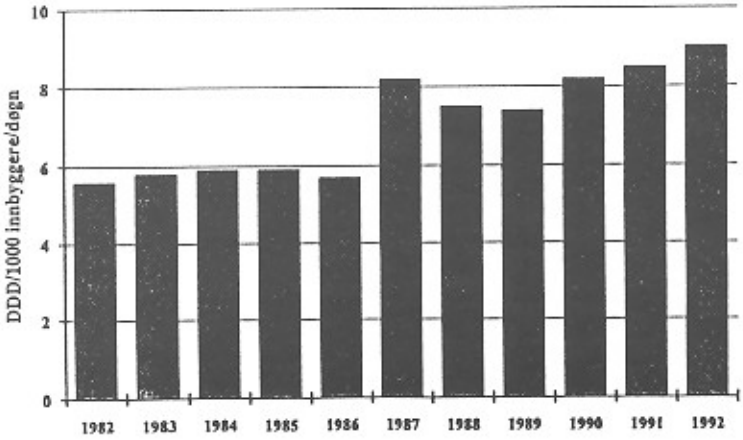
Sammendrag
Salgstall fra Norsk Medisinaldepot for perioden 1982 - 1992 (1,2,3) viser en klar økning i forbruket av insulin. Det er særlig forbruket av hurtigvirkende insulin som har økt. Dette kan tyde på en større forekomst av type 1 diabetes. I tillegg behandles nå flere type 2 diabetikere med insulin. Noe av økningen kan også forklares med større svinn på grunn av mer konsentrert insulin og økt bruk av penn. Forbruket av perorale antidiabetika har vært relativt konstant de siste årene. Forbruksstatistikken viser at i størrelsesorden 65.000 diabetespasienter kunne behandles daglig med insulin og perorale antidiabetika i 1992.

Myhr R. **Prevalence of diabetes in Norway estimated from drug sales statistics.** Nor J Epidemiol 1994; 4; 11-13

English summary
The sales figures from NMD covering the period 1982-1992 show a 60% increase in the consumption of insulin in Norway - especially fast acting insulin. This may indicate an increase in type 1 diabetes, however, patients with type 2 diabetes are now more frequently treated with insulin. Part of the increase may also be due to greater waste because of the more consentrated insulin and the increased use of insulin pens. The drug consumtion of oral antidiabetic drugs has been at the same level during the last years. The sales of drugs used in diabetes in Norway in 1992 represents a sufficient quantity for the daily treatment of approximately 65.000 patients.

Definert døgndose (DDD)
DDD er en måleenhet som er definert som den antatte gjennomsnittlige døgndose brukt ved preparatets hovedindikasjon hos voksne. Forbruket angis i DDD/1000 innbyggere/døgn, og dette gir et estimat av andelen av befolkningen i promille som kan få en bestemt medikamentell behandling. Estimatet gir vanligvis maksimumstall fordi det forutsetter at alle solgte legemidler blir brukt.

A10A Insulin
DDD for insulin er satt til 40 IE. I 1982 var forbruket av insulin i Norge 5,6 DDD/1000 innbyggere/døgn (figur 1). Dette er tilstrekkelig til å behandle ca 23.000 pasienter med insulin. Forbruket var relativt konstant frem til 1987. I 1987 skjedde det en markant økning i forbruket til 8,2 DDD/1000 innbyggere/døgn. Dette var forventet på grunn av overgangen fra insulin 40 IE/ml til 100 IE/ml som skjedde i perioden 1.4 - 1.10 1987. Man antar at det ble kassert mer insulin enn vanlig da styrken på insulin ble endret. En tilsvarende økning så man også i de andre nordiske landene ved overgangen til insulin 100 IE/ml (4,5). Det var uventet at forbruket ikke gikk tilbake til nivået før 1987 i de påfølgende årene. Selv om det var en viss nedgang i 1988 og 1989, har man de siste årene igjen registrert en økning. I 1992 var forbruket av insulin 9,0 DDD/1000 innbyggere/døgn. Dette er er en økning på 61 % fra 1982 og er tilstrekkelig

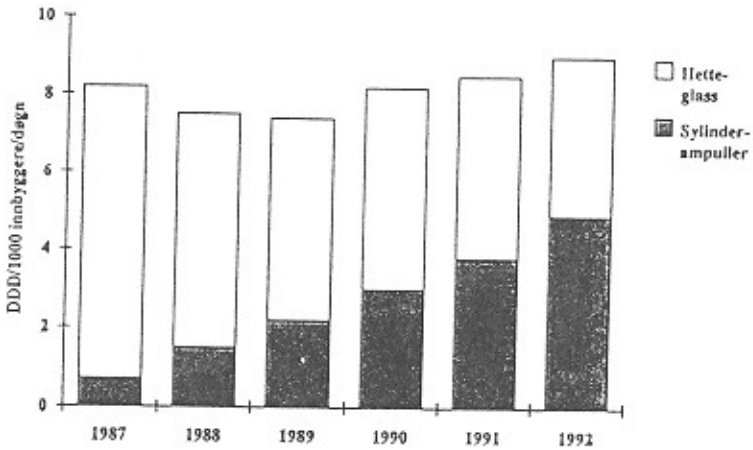


Figur 1. Forbruket av insulin i Norge 1982 - 1992

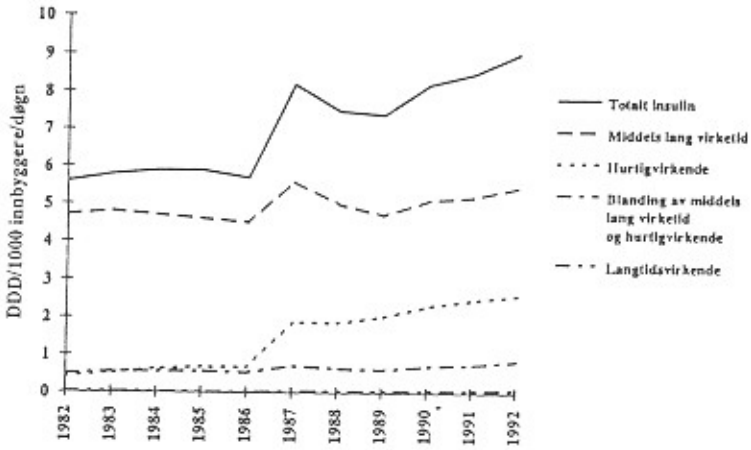
til å behandle ca 38.000 pasienter. Økningen kan forklares med større forekomst av type 1 diabetes, og at en høyere andel av type 2 diabetikere nå behandles med insulin. Salgsstatistikken kan ikke si noe om fordelingen av forbruket på type 1 og type 2 diabetes. Noe av økningen kan også skyldes økt svinn ved den praktiske håndteringen av insulin. Løsningen er nå mer konsentrert enn tidligere, og det har vært en markant økning i bruk av penn de siste årene (figur 2). I 1992 utgjorde sylinderampuller 54 % av totalt insulin. Det er først og fremst forbruket av hurtigvirkende insulin som har økt (figur 3), og denne insulintypen gis hovedsaklig via penn (78 % i 1992). Det er rimelig å anta at pasientene tester at pennene fungerer normalt ved å sprøyte ut noen dråper før bruk. Mangeinjeksjoner kan dermed gi noe mer svinn enn tidligere.

A10B Blodglukosesenkende midler til oralt bruk

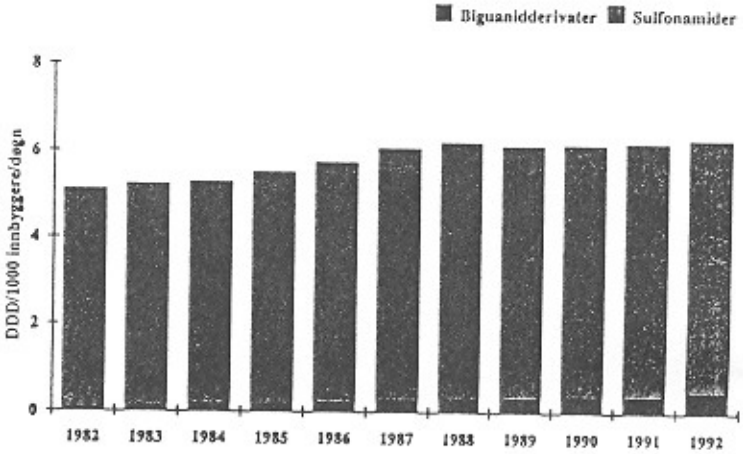
I 1982 var forbruket av perorale antidiabetika i Norge 5,1 DDD/1000 innbyggere/døgn og i 1987 hadde forbruket steget til 6,1 DDD/1000 innbyggere/døgn (figur 4). Dette representerer en økning på 20 %. De siste 6 årene har imidlertid forbruket vært tilnærmet konstant, og i 1992 var forbruket 6,3 DDD/1000 innbyggere/døgn. Dette er tilstrekkelig til å behandle ca 27.000 pasienter med perorale antidiabetika. Glibenklamid utgjorde 77 % av dosene i 1992.



Figur 2. Forbruket av insulin i Norge 1987 - 1992 fordelt på sylinderampuller og hetteglass



Figur 3. Forbruket av insulin i Norge 1982 - 1992 fordelt på insulintyper



Figur 4. Forbruket av perorale antidiabetika i Norge 1982 - 1992

Diskusjon

Salgsstatistikken gir et uttrykk for at i størrelsesorden 65.000 pasienter kunne behandles daglig med insulin og perorale antidiabetika i 1992, henholdsvis 38.000 pasienter med insulin og 27.000 pasienter med perorale antidiabetika. Det ligger imidlertid en del begrensninger i disse tallene. Det forutsettes at alt som er solgt blir brukt, og det er ikke tatt hensyn til svinn ved den praktiske håndteringen av insulin. Disse faktorene gir for høyt antall pasienter. I tillegg må det tas hensyn til usikkerheten som ligger i at de forskrevne dosene (PDD) kan være forskjellige fra de definerte døgndosene (DDD). Beregningene gir derfor bare et grovt estimat av antall diabetespasienter som får medikamentell behandling. Dersom prevalensen av diabetes i befolkningen skal estimeres, må det også tas hensyn til type 2 diabetikerne som behandles med kostråd og vektreduksjon og diabetikerne som ikke er diagnostisert.

Referanser

1. Øydvin K, red. Legemiddelforbruket i Norge 1981-1985. Oslo: Norsk Medisinaldepot, 1986.

2. Øydvin K, red. Legemiddelforbruket i Norge 1984-1988. Oslo: Norsk Medisinaldepot, 1989.

3. Øydvin K, red. Legemiddelforbruket i Norge 1986-1992. Oslo: Norsk Medisinaldepot AS, 1993.

4. Nordiska Läkemedelsnämden. Nordic Statistics on Medicines 1984-1986. NLN Publication No 21. Uppsala: Nordic Council on Medicines, 1988.

5. Nordiska Läkemedelsnämden. Nordic Statistics on Medicines 1987-1989. NLN Publication No 30. Uppsala: Nordic Council on Medicines, 1990.

Jeg bestiller:

_____ stk. MEDISENSE Pen 2 Sensor _____ kr. 495,-
_____ stk. MEDISENSE Companion 2 Sensor _____ kr. 495,-
_____ stk. AUTOLANCET _____ kr. 120,-

☐ Ønsker ytterligere informasjon

Pris pr. Sensor m/reiseetui kr. 495,- inkl. mva. sendes i postoppkrav til:

Navn: .....

Adresse: .....

Postnr: ..... Sted: ..... Tlf: .....

MEDISENSE

MediSense Norge AS
Postboks 99
1360 Nesbru
Tlf. 66 98 25 50. Fax 66 98

IKKE - GENETISKE ÅRSAKSFORHOLD VED TYPE 1 DIABETES MELLITUS

Geir Joner

Geir Joner
Aker Diabetes Forsknings-
senter
Aker sykehus
0514 Oslo

Sammendrag:
Det foreligger sterke både epidemiologiske og eksperimentelle holdepunkter for at flere ulike ikke-genetiske eksposisjoner gir øket risiko for Type 1 diabetes. Muligens er risiko-profilen ulik i de forskjellige aldersgrupper, dvs at det kan ligge ulike årsaker bak en diabetes-debut i småbarnalder og debut i ungdomsalder.
En slik oversikten over mulige ikke-genetiske faktorer ved Type 1 diabetes mellitus gir heller ikke anno 1994 så mange klare svar. En rekke risiko-markører knyttet til bl.a.sosiale forhold, perinatale forhold, ernæring i barnealder, virusinfeksjoner er funnet. Informasjonsmengde er egnet til å virke forvirrende og viser at det ennå er lang vei frem til at vi vet hvilke ikke-genetiske forhold som virkelig har betydning i etiologien ved Type 1 diabetes.
Man må ha et differensiert syn på etiologien ved Type 1 diabetes, hvor man må huske at genetiske komponenten også er polygen, dvs at den varierer mellom populasjoner, og muligens opptrer i et komplekst samspill med ikke-genetiske faktorer. Dette samspillet kan kartlegges videre gjennom molekylærepidemiologisk forskning, dvs forskning hvor molekylær-biologisk teknikk benyttes til å bestemme genetiske faktorer, andre markører og eksposisjoner i populasjonsbaserte studier.

Joner G. **The etiology of Type 1 (insulin-dependent) diabetes.** Non-genetic risk determinants. Nor J Epidemiol 1994; 4; 15-22

English summary:
Insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) is the most common endocrinological disorder in the first decades of life and one of the most frequent chronic lifelong diseases with onset in childhood.

Despite intensive world-wide research, the basic etiological and pathogenetic mechanisms of IDDM and its microvascular complications remain incompletely understood. It has for several years been known that genetic factors play an important role for the occurrence of IDDM. However, evidence accumulated over the last two decades suggests that one does not inherit IDDM but rather a predisposition toward beta cell injury, which in some cases will lead to clinical expression of diabetes. Further, it is now known that the genetic alteration at least partially reside on chromosome 6 within the major histocompatibility complex (MHC). The pathological process of beta cell destruction and damage is almost certainly autoimmune in nature. The initiation and continued stimulation of this autoimmune process is probably related to a number of environmental factors. However, the central questions in the etiology of IDDM are still the following: what is the role played by genetic predisposition, what is the impact of environmental factors and how are these two components quantitatively related to each other?
Several environmental factors have been proposed as "triggers" for the process leading to IDDM. The mechanism could be that the genetically susceptible individuals experience repeated environmental traumas leading to a gradual and slow beta cell destruction over time or, in other individuals, one attack of a particularly virulent exposure leading to rapid beta cell destruction.
Evidence has been accumulating for several years that viral infections can cause beta cell inflammation in animals, and it has also been documented that rubella virus can pass the placenta and cause diabetes in the offspring. One single case with isolation of Coxsackie B4 virus from a child who died with newly-diagnosed diabetes mellitus has been reported. Several studies have documented increased virus antibody titres in children with newly diagnosed IDDM, but it is unclear whether these antibodies are relevant to the onset of the diabetic process starting months or years prior to diagnosis. There is increasing evidence that cow's milk protein may be a factor in IDDM expression. Breast feeding appears to be beneficial or a protective nutrient while early introduction of cow's milk protein in the neonate is associated with increased risk of IDDM.

Several toxins are known to produce beta cell damage. Nitrosamine generated by the curing of meat using a smoking process will damage the human beta cells when ingested in large amounts. and it is possible that other environmental contaminants have a similar effect. It has also been speculated that physical or mental stress may alter the endocrine system with profound effects on the immunological mechanisms, and that in some cases of IDDM the triggering event has been stress.

På tross av flere vitenskapelige gjennombrudd de siste to tiår vedrørende etiologi og patogenese ved Type 1 diabetes mellitus, kan man fortsatt ikke besvare spørsmålet om årsaken til Type 1 diabetes fullt ut.

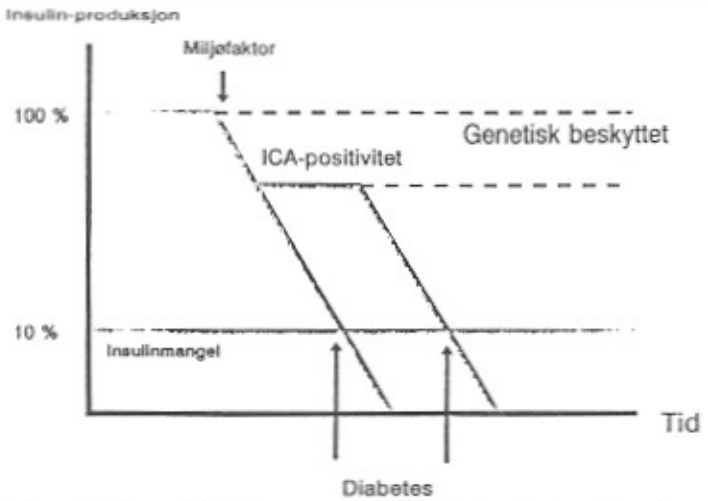
Det har i mange år vært kjent at genetiske forhold spiller en viktig rolle for oppståelsen av Type 1 diabetes. Imidlertid er det ikke slik at man arver Type 1 diabetes, men heller en predisposisjon for beta-celle-skade som i en del av tilfellene, men ikke alle, fører til klinisk Type 1 diabetes.

Videre er det sterke holdepunkter for at den patologiske prosess med beta-celle ødeleggelse er av autoimmun natur.

Mange forfattere har hevdet at starten av denne prosessen skyldes en eller flere miljøfaktorer som er nødvendig i tillegg til den grunnleggende, genetiske disposisjon for å føre individet til Type 1 diabetes. Fig. 1 viser en modell som sammenfatter den forståelse man pr. idag har for de ulike trinn i patogenesen ved Type 1 diabetes mellitus(1).

Individet starter med en intakt betacelle-funksjon som tilsvarer 100 %. Individet blir påvirket av en ytre miljøfaktor som starter en autoimmun prosess. De genetisk disponerte vil en få en betacelle-skade, mens de som er genetisk beskyttet vil unngå dette. Noen av de affiserte individene vil progrediere til diabetes, mens noen vil opprettholde en viss funksjon og hos de sistnevnte vil man kunne påvise såkalt øycelle-antistoff i blodet (ICA), et spor av den autoimmune prosess som er igang. Ved en senere påvirkning av en miljøfaktor, vil noen av de som ikke ble affisert første gang progrediere ytterligere mot diabetes, men noen vil være motstandsdyktige. De samme kan muligens gjenta seg flere ganger og muligens har øycellene også en viss regenerasjonsevne.

Idet øyeblikk insulin-produksjonen er redusert til ca 10 % av den opprinnelige, vil individet få klinisk diabetes. Man tenker seg også at visse utløsende faktorer influerer på når diabetes debuterer ved at det påvirker kroppens insulin-følsomhet.



Figur 1. En modell for patogenesen ved Type 1 (insulin-avhengig) diabetes mellitus (etter Dahlquist)

En modell med en eller flere ytre miljøfaktorer har særlig støttet seg på tre ulike typer bevismateriale:

1. Konkordans-raten for Type 1 diabetes hos eneggede tvillinger er bare 30-40 %.

Hvis en tvilling av et enegget tvillingpar har Type 1 diabetes er det bare 30-40 % sjanse for at den andre tvillingen har Type 1 diabetes. Noe annet enn arv har forårsaket at den ene tvillingen har fått Type 1 diabetes i motsetning til den annen.

2. En økende hyppighet av Type 1 diabetes i løpet av de siste 20-30 år er blitt rapportert fra flere land.

En sterkt økende hyppighet av Type 1 diabetes hos unge mennesker over kort tid synes dokumentert bl.a. fra Finland, Norge, Polen og Nederland og kan ikke forklares ut ifra arvelige årsaker (2, 3). En økning i størrelsesorden dobling av insidensen ville gjennom genetiske seleksjonsmekanismer ta flere hundre år.

3. Betydelige forskjeller i hyppigheten av Type 1 diabetes innen genetisk homogene befolkninger.

Det er gjennom den såkalte EURODIAB-studien (4) dokumentert betydelige forskjeller mellom land i Europa , som har en forholdsvis homogen, kaukasisk befolkning, med en sti-

gende insidens fra sør-sørøst mot nord-nord-vest (Fig. 2).

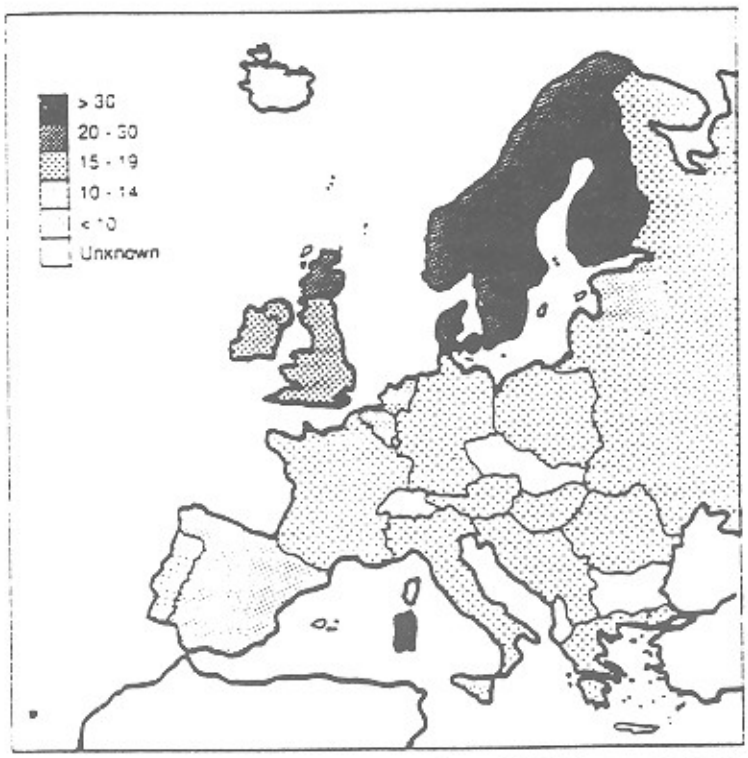
Videre foreligger det en fersk rapport fra Island hvor man i perioden 1971-1990 har en insidens av barnediabetes på bare ca 10 pr 100,000 pr år, som altså er bare halvparten av insidensen i Norge. Island ble befolket av nordmenn for ca 1000 år siden, og våre to befolkninger antas genetisk sett å være identiske.

Av nyere observasjoner har vi rapporter fra en av de baltiske stater, nemlig Estland, som viser seg å ha en betydelig lavere insidens enn i nabolandet Finland. I hvilken grad den finske og den estlandske befolkning har samme genetiske bakgrunn synes dog ikke helt avklart.

Det er også beskrevet geografisk variasjon i insidens av Type 1 diabetes innen enkeltland som Sverige, Finland, Ungarn og ikke minst Norge. Fig. 3 viser insidensen av Type 1 diabetes hos barn i Norge i to ulike tidsperioder. Det er vist en høy insidens av Type 1 diabetes i sørlige fylker og en mye lavere i nord, særlig lav er insidensen i Finnmark.

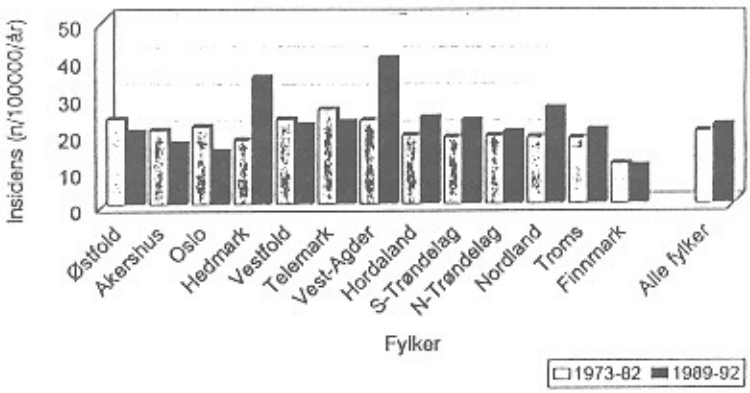
Hvilke miljøfaktorer kan tenkes å spille inn ?

I forhold til den store interesse for miljøfaktorer og Type 1 diabetes de siste 10 år, har det vært en skuffende mangel på evne til å fastslå med sikkerhet hvilken eller hvilke miljø-faktorer det dreier seg om. De miljøfaktorer som har vært drøftet har vært virus-infeksjoner, vaksinasjoner, kostholdsfaktorer i barnealder, ulike kjemiske substanser som f.eks. nitrosaminer og traumatiske "life events".



Age-standardised incidence rates (per 100 000 per year) of IDDM (onset 0–14 years).

Figur 2. Kart over Europa med insidens av type 1 (insulin-avhengig) diabetes mellitus 0-14 år 1989-1990



Figur 3. Insidens av Type 1 (insulin-avhengig) diabetes mellitus 0-14 år i 1973-1982 og 1989-1993 pr fylke

De hovedhypoteser som er mest aktuelle idag mht ikke-genetiske faktorers betydning i diabetes epidemiologi er:

Kumelk-hypotesen
Virus-hypotesen
Neonatal immunskade-hypotesen

De studier som forekommer i litteraturen på ikke-genetiske risikofaktorer og Type 1 diabetes, kan deles inn i

økologiske studier, deskriptive studier og analytiske studier.

Vi skal først ta for oss noen få **økologiske studier**. I økologiske studier undersøkes risikofaktorer for hele befolkningen eller befolkningsgrupper istedenfor individer og har betydelige svakheter idet de assosiasjoner som evt. kan påvises ikke nødvendigvis gjelder på individ-nivå.

a. Borch-Johnsen og medarbeidere postulerte i 1984 at brystmelk hadde en protektiv effekt mot Type 1 diabetes (5). Denne hypotesen var bl.a. basert på den observasjon at etter at ammefrekvensen blandt skandinaviske mødre sank på 60 tallet, fikk man etter en forsinkelse på 5-10 år en kraftig økning i insidensen av Type 1 diabetes. Som kjent har amme-frekvensen blandt norske mødre steget betydelig på 70 og 80-tallet, og man ville da vente en synkende insidens av barne-diabetes. Det pågår nå en prospektiv studie av barne-diabetes i 13 fylker i Norge, og på dette materialet tyder på at insidensen ikke har gått ned og ligger uforandret på ca. 20/100,000/år.

b. Scott publiserte i 1990 en korrelasjonsanalyse mellom inntak av kumelk pr innbygger og insidensen av barne-diabetes i ulike land og fant en signifikant positiv korrelasjon med en koeffisient på 0.86 (6).

En lignende analyse ble også publisert av Dahl-Jørgensen og medarbeidere i 1991 (7), med en signifikant positiv korrelasjon og en koeffisient på 0.96 . Det må påpekes at i disse studiene brukte man kumelk-forbruket pr innbygger i hele befolkningen og ikke data på kumelkinntak hos spedbarn.

Scott gjorde samtidig også en analyse av korrelasjon mellom prevalensen av brysternæring ved 3 mnd. alder og insidensen av Type 1 diabetes i aldersgruppen 0-14 år i ulike land og fant her en negativ korrelasjon , dvs at jo lavere ammefrekvensen i befolkningen var, dess høyere var insidensen av barnediabetes.

Betyr så dette at kumelk-inntak øker risikoen for Type 1 diabetes og at brysternæring helt eller delvis frem til 3 mnd. alder har en beskyttende effekt?
Observasjonene kan tas til inntekt for at ernæringskomponenter er risiko-markører for Type 1 diabetes, og som en støtte for en hypotesen om at kumelk-protein kan være en av flere ytre faktorer som starter autoimmune prosess hos disponerte.

d. En internasjonal epidemiologi-gruppe beskrev i en publikasjon om geografiske forskjeller i diabetes-insidens i 1990 en negativ, signifikant korrelasjon mellom årlig gjennomsnitts-temperatur og diabetes-insidens (8). Det ble postulert at kald klima er en risiko-faktor for Type 1 diabetes, men uten noen hypotese for virkningsmekanisme, og disse observasjonene er ikke senere blitt fulgt opp med videre analytiske eller eksperimentelle studier.

Deskriptive, epidemiologiske studier:

a. I tallrike deskriptive insidens-studier har det vært rapportert en sterkt aldersavhengig insidens, men en forholdsvis konstant topp i pubertetsalder (9, 10). Ut ifra dette funnet kan det antas at vekstspurten i seg selv eller de bakenfor-liggende hormonelle faktorer er en utløsende faktor for Type 1 diabetes. Begrepet "utløsende faktor" må da forståes slik at disse faktorer fremmer den kliniske debut av sykdommen, ved f.eks. en perifer virkning som øker insulin-behovet og ikke er relatert til starten av den autoimmune, betacelle-ødeleggende prosess.

b. Det er også en temmelig konstant beskrevet en årtidsvariasjon mht diabetes-incidens både fra den nordlige og den sørlige halvkule (10), med flest tilfelle om høsten og vinteren og færre tilfeller om sommeren. På bakgrunn av at den diabetiske prosess starter flere år før klinisk debut, må kaldt klima og øket infeksjons-belastning også oppfattes som utløsende faktorer uten relasjon til oppstarten av den autoimmune prosess.

c. Det er som nevnt også beskrevet en tidstrend med en stadig økende insidens av type 1 diabetes i aldersgruppen 0-14 år særlig, men også i aldersgruppen 15-29 år (12). Hvis vi ser på data fra 70- og 80-tallet, finner vi beskre-

vet en økende insidens blant barn i de nordiske land Finland, Sverige og Danmark (10, 13, 14). Lignende rapporter fra Nederland og Skottland går i samme retning (15), mens den prospektive insidens-studie som pågår i vårt land i regi av Søvik og Joner, viser som tidligere nevnt ingen sikker videre økning på slutten av 80-tallet.

Disse data kan tas til inntekt for at ikke-genetiske faktorer har fått større betydning, men sier ikke noe om hvilke faktorer dette er eller hvilke mekanismer som ligger bak.

Brysternæring og kumelk som risikofaktorer for Type 1 diabetes

Det er gjort flere case-control studier på manglende eller kortvarig amming som risiko-markør for Type 1 diabetes (16), og de syv viktigste er oppsummert i Tabell 1. Den første studien fra Danmark i 1984 (5), påviste at diabetes barn hadde vært ammet kortere enn ikke-diabetiske kontroller, hhv 2.7 mnd mot 3.4 mnd.

Av de resterende seks studiene har fire kunnet vise en signifikant lavere risiko for Type 1 diabetes hos barn som hadde vært ammet minst 3 mnd, mens to av studiene ikke kunne vise en slik assosiasjon. Som det fremgår av tabellen, er det brukt litt ulike kriterier for amming, dels amming eller ikke amming og dels amming minst 3 mnd.

Det vil selvsagt være en sterkt

Tabell 1. Case-control studier på varighet av amming og Type 1 diabetes

Forf.	Land	År	Kriterium	Funn
Borch-Johnsen et al	Danmark	1984	Varighet amming	IDDM 2.7 mnd Kr. 3.4 mnd
Mayer	USA	1988	Amming +/-	OR 0.70
Blom	Sverige	1989	Amming ≥ 3 mnd	OR 0.60
Virtanen	Finland	1991	Amming ≥ 3 mnd	OR 0.55
Virtanen	Finland	1992	Amming ≥ 3 mnd	OR 0.67
Kyvik	Danmark	1992	Amming 0-5 mnd	NS
Siemalatycki	Canada	1989	Amming +/-	NS

G.Joner,1992

sammenheng mellom manglende eller kortvarig amming og tidlig introduksjon av kumelk i spedbarnskosten. Av de nevnte studiene er det bare de finske som har registrert fra hvilken alder barna fikk kumelk og derfor tatt hensyn til dette i analysene (17). Det er delvis korrigert for morens utdannelse som også er assosiert med varighet av amming, men det kan tenkes flere livsstilsfaktorer som viser sammenheng med ammevaner hos mødrene.

I den finske studien hadde man registrert fra hvilken alder barna fikk morsmelkerstatninger basert på kumelk, og det ble funnet at introduksjon av kumelk før 2 mnd alder var assosiert med økt risiko for Type 1 diabetes med Odds Ratio omkring 1.5. Vi har foreløpig ikke til andre studier som spesielt belyser betydningen av tidlig introduksjon av kumelk i kostholdet.

Det foreligger videre case-control-studier på ulike matvareantistoffer i blod hos ny-diagnostiserte diabetikere (13). Som det vil fremgå av Tabell 2, viser disse studiene økt forekomst av antistoffer mot ulike komponenter av kumelk. Savilahti og medarbeidere målte antistoffer mot hel kumelk og mot beta-lacto-globulin hos 91 nydiagnostiserte diabetes-barn og fant signifikant høyere nivåer av IgA mot kumelk og beta-lactoglobulin sammenlignet med 100 kontroller. Det ble også funnet significant høyere nivåer av IgG mot beta-lactoglobulin (18).

Disse funnene er blitt bekreftet i en studie av Dahlquist og medarbeidere som i en lignende studie fant significant økte nivåer av IgA mot kumelk og IgA mot beta-lactoglobulin (19). Beta-lactoglobulin er et protein i kumelk som ikke finnes i brystmelk.

Forfatterne har konkludert med tre mulige forklaringer på funnene:

1. Barn som senere får diabetes har et annerledes forbruk av kumelk enn andre barn i tiden før de får diabetes.

2. Barn som senere får diabetes har en endret immunologisk re-

Tabell 2. Case-control studier på varighet av amming og Type 1 diabetes

Forf.	Land	År	Kriterium	Funn
Borch-Johnsen et al	Danmark	1984	Varighet	IDDM 2.7 mnd
			amming	Kir. 3.4 mnd
Mayer	USA	1988	Amming +/-	OR 0.70
Blom	Sverige	1989	Amming ≥ 3 mnd	OR 0.60
Virtanen	Finland	1991	Amming ≥ 3 mnd	OR 0.55
Virtanen	Finland	1992	Amming ≥ 3 mnd	OR 0.67
Kyvik	Danmark	1992	Amming 0-5 mnd	NS
Siemalatyckl	Canada	1989	Amming +/-	NS

G.Joner,1992

aktivitet overfor kumelk.
3. Barn som senere får diabetes har en økt tarm-permeablitet for kumelk.

En fjerde forklaring er muligens en generell immunaktivisering i forbindelse med utbrudd av Type 1 diabetes, og såvidt jeg kjenner til har ikke nydiagnostiserte barn med økte antistoffnivåer vært fulgt over år, slik at man kan se om de høye nivåene av kumelk-antistoff holder seg eller ikke.

Eksperimentelle studier relatert til ernæring

Dyreforsøk med mus og rotter som har stor tendens til å få Type 1 diabetes viser at hyppigheten av diabetes hos dyrene minskes betraktelig ved kumelkefri diett, f.eks. kunne foring med Pregistimil (casein-hydrolysat) forhindre utvikling av diabetes hos NOD-mus i et helt år.

Interessen for kumelkprotein som en risikofaktor av betydning for Type 1 diabetes har igjen økt etter at en finsk-kanadisk gruppe publiserte en studie i New England Journal of Medicine tidligere iår (21,22). De kunne vise at i en serie av 142 finske barn med nyoppdaget diabetes, hadde alle IgG antistoffer mot bovint serum albumin, dvs. et serum-protein fra ku og at disse antistoffene falt betydelig i nivå i de første to år etter diagnose. Videre kunne de vise at bovint serum-albumin har en aminosyresekvens som er felles med visse DQ II MHC proteiner og denne komponenten kalles ABBOS. Den samme gruppen har også vist at antistoffer mot ABBOS også reagerer in vitro mot en overflatekomponent fra betacellene i bukspyttkjertelen og på denne måten er man istand til å konstruerer en modell for hvordan kumelkprotein kan starte en diabetisk prosess ved såkalt "molecular mimicry" dvs at antistoffer rettet mot bovint serum albumin, som finnes i kumelk og i kjøtt og som trenger inn i blodbanen fra barnets tarmen tar feil av albuminet og beta-cellen og angriper beta-cellen.

Det er altså gode holdepunkter men ingen avgjørende bevis for at kostholdet i de første 4-6 mnd. av livet hos genetisk disponerte individer har betydning for risikoen for Type 1 diabetes senere i livet.

Kumelkhypotesen er en av de teorier som vies mest oppmerksomhet i litteraturen for tiden, og det er forventet en rekke studier i de nærmeste år for å klarlegge denne sammenhengen.

Virusinfeksjoner og deres plass i etiologien ved Type 1 diabetes

Allerede i 1927 observerte Edvard Gundersen ved Forsvarets bakteriologiske laboratorium at kusma-epidemier ble etterfulgt av et høyt antall dødsfall hos unge mennesker pga diabetes (23). Han postulerte ut ifra dette at "Acute diabetes in youth is infectious in origin and probably caused by the virus producing epidemic parotitis". Tanken om en viral etiologi ved Type 1 diabetes har senere opptatt mange forskere, og det er flere indisier for at virus har en plass i etiologi ved Type 1 diabetes.

Det er flere beskrivelser av epidemier av Type 1 diabetes etter virus-epidemier som i nevnte artikkel fra 1927. Fra mennesker foreligger det flere studier som viser tildels økt forekomst av ulike virusantistoffer ved diagnose-tidspunkt, men det har hittil ikke overbevisende kunne dokumenteres at disse virusantistoffer er relatert til en diabetiske prosess som har startet måneder eller år forut for diagnose.

Det er imidlertid et unntak når det gjelder maternell rubella, hvor

det er meget godt dokumentert at senere tilfelle av Type 1 diabetes hos barna skyldes tranplacentær overføring av viruset til fosteret og inflammatorisk skade av betacellene i pankreas.

Videre er det publisert en overbevisende kasuistikk av Yoon og medarbeidere hvor det ved obduksjon av en gutt med nyoppdaget diabetes som døde i ketoacidose ble funnet Coxsackie-virus i øyceller og hvor man med sikkerhet mente å kunne fastslå at dette var årsaken til beta-celleskade (24).

Videre har den samme gruppen, Yoon og medarbeidere i Canada, påvist en øket forekomst av et spesielt virus fragment implementert i det humane genom hos diabetes-barn og i noe mindre grad også hos deres friske søsken, og dette fenomenet er meget sjelden i bakgrunnsbefolkningen.

Dette kan bety at barna kan ha vært rammet en virus-infeksjon intra-uterint eller i nyfødtperioden som har startet en autoimmun prosess, som igjen fører til Type 1 diabetes i ung alder.
Hvis virus er en årsaksfaktor, er flg mekanismer aktuelle:
1. Virus kan muligens utløse autoimmunitet gjennom en uspesifikk stimulering av det immunregulatoriske system.
2. Viruset ha spesifikk molekylær likhet med Beta-celle-antigener slik at man får en kryssreaksjon.
3. Virus kan ha en direkte cytotoksisk effekt på beta-cellene.

Toksiner og kjemiske substanser

Flere toksiner og kjemiske stoffer er kjent å kunne fremkalle beta-celle-skade og Type 1 diabetes hos forsøksdyr som alloxan og streptosozin.

Når det gjelder mennesker, har interessen vært knyttet til bl.a. tilsetningsstoffer i matvarer. I en kjent studie fra Island, fant man ut at blandt barnediabetikere var det en stor overvekt av guttebarn født i oktober måned. Man beregnet så at unnfangelsen av disse barna måtte ha funnet sted i januar, og dette ble så koblet sammen med det store inntaket av røkt, saltet fårekjøtt som islendingene har rundt i jule- og nyttårshelgen. Man mente at nitrat eller nitritt-forbindelser fra saltingen kunne har effekt på fosterets betaceller. Man foretok så forsøk på mus og viste at når foreldre-musene ble foret på røkt fårekjøtt, fikk avkommet økt forekomst av diabetes og man påviste beta-celleskade i bukspytt-kjertelen (25).
Hypotesen er ikke blitt forfulgt av den Islandske gruppen, og senere deskriptrive, epidemiologiske studier har ikke vist den samme overvekt av diabetes hos guttebarn unnfanget etter jule- og nyttårshelgen som tidligere rapportert.

Det foreligger også data fra den svenske case-control-studien ved Dahlquist, Blom m.fl., som har undersøkt flere komponenter i ernæring som risiko-markører for Type 1 diabetes, deriblant nitrosaminer (20).

Resultatene er basert på en semikvantitativ teknikk med måling av hvor hyppig barnet har spist en hel eller deler av en standardporsjon matvare. Som risikomarkør her har man brukt et inntak som ligger over 25 % percentilen innen hele gruppen for hver matvare. Både proteininntak, karbohydrat og nitrosaminer gir Odds Ratios over 1 med en grenseverdi for signifikans for nitrosaminer. Man har også funnet svake risikofaktorer knyttet til mors helse, svangerskapet og nyfødtperioden (26). Det er ikke mindre enn seks ulike risiko-faktorer som slår igjennom med svake odd ratios som assosiert med risiko for Type 1 diabetes og det er: preeklampsi hos moren, ikke røkende mor, prematuritet, keisersnitt-fødsel, IRDS hos barnet og ABO-uforlikelighet. Det knytter seg særlig interesse til den siste markøren, dvs ABO-uforlikelighet som kan føre til gulsot og i verste fall erytroblastose hos barnet. I denne prosessen er immunapparatet sterkt involvert og det er nærliggende å anta en autoimmun prosess kan initieres.

På basis av dels de samme funn som ligger bak virus-teorien og med tillegg av bl.a. de svenske funn, har man satt opp en tredje hypotese som kan kalles "Neonatal Immun-skade hypotesen". Dette innebærer en hypotese om at den autoimmune prosess ledende til type 1 diabetes startes av et immunologisk traume intrauterint eller perinatalt.

Denne hypotesen baseres også på de indisier som ligger under virus-hypotesen gjennom sammenhengen mellom maternell rubella-infeksjon og diabetes og i tillegg meddelelser om sammenheng congenit CMV-infeksjon og diabetes. I tillegg har man altså den nevnte teori om autoimmunitet utløst av blodgruppe-inkompatibilitet.

Referanser:

1. Dahlquist G. Epidemiological studies of childhood insulin dependent diabetes. Acta Paeditr Scand 1991;80:583-9

2. Bingley PJ, Gale EAM. Rising incidence of IDDM in Europe. Diabetes care 1989;12:289-95.

3. Joner G, Søvik O: Increasing incidence of diabetes mellitus in Norwegian children 0-14 years 1973-1982. Diabetologia 1989; 32:79-83.

4. Green A, Gale EAM, Patterson C for the EURODIAB ACE Study Group: Incidence of childhood-onset insulin-dependent diabetes mellitus: the EURODIAB ACE study. Lancet 1992; 339: 905-9.

5. Borch-Johnsen K, Mandrup-Poulsen T, Joner G et al. Relation between breast-feeding and incidence rates of insulin-dependent diabetes mellitus. Lancet 1984; 1083-6.

6. Scott FW. Cow milk and insulin-dependent diabetes mellitus: is there a relationship?. Am J Clin Nutr 1990;51: 489-91

7. Dahl-Jørgensen K, Joner G, Hanssen KF. Relationship between cows' milk consumption and incidence of IDDM in childhood. Diabetes Care 1990; 14: 1081-3.

8. Diabetes Epidemiological Research International Group. Secular trends in incidence of childhood IDDM in 10 countries. Diabetes 1990; 39:858-64

9. Joner G, Søvik 0. Incidence, Age at onset and seasonal Variation of Diabetes Mellitus in Norwegian children 1973-1977. Acta Paed Scand 1981;70:329-35.

10. Åkerblom HK, Reunanen A, Käär M.J. The Incidence of Insulin-dependent Diabetes Mellitus in 0-14 year old children i Finland 1970-78. Arct Med Res 1980; 26: 60-6.

11. Durruty P, Ruiz F, Garcia M. Age at Diagnosis and Seasonal Variation in the Onset of Insulin-Dependent Diabetes in Chile (Southern Hemisphere). Diabetologia 1979; 17: 357-60.

12. Joner G, Søvik O. The Incidence of Diabetes Mellitus 15-29 years in Norway 1978-82. Diabetologia 1991; 34:271-4.

13. Toumilehto J, Rewers M, Reunanen A, Lounamaa P, Lounamma R, Tuomilehto-Wolf E, Åkerblom HK. Increasing trend in Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in childhood in Finland. Diabetologia 1991;34:282-7.

14. Nystrøm L, Dahlquist G, Rewers M, Wall S. The Swedish Childhood Diabetes Study. An Analysis of the Temporal Variation in Diabetes Incidence 1978-1987. Int J Epidem 1990; 19:141-6.

15. Patterson CC, Smith PG, Webb J, Heasman MA, Mann JI. Geographical Variation in the Incidence of Diabetes Mellitus in Scottish Children during the Period 1977-1983. Diabetic Med 1988; 5:160-5.

16. Gerstein HC. Cow's Milk Exposure and Type 1 Diabetes Mellitus. A critical overview og the literature. Diabetes Care 1994; 1:13-19.

17. Virtanen SM, Resanen L, Antti A, Lindstrøm J, Sippola H, Lounamaa R et al. Infant feeding in Finnish children <7 years of age with newly diagnosed IDDM. Diabetes Care 1991; 14:415-7.

18. Savilahti E, Åkerblom HK, Tainio VM, Koskimies S. Children with newly diagnosed insulin-dependent diabetes mellitus have increased levels of cow's milk antibodies. Diabetes Research 1988; 7:137-40.

19. Dahlquist G, Savilahti E, Landon-Olsson M. An increased level of antibodies to beta-lactoglobulin is a risk determinant for early-onset type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus independent of islet-cell antibodies and early introduction of cow's milk. Diabetologia 1999; 35:980-84.

20. Dahlquist G, Blom LG, Persson L-Å, Sandstrøm A, Wall S. Dietary factors and the risk of developing insulin dependent diabetes in childhood. Br Med J 1990;300: 1302-6.

21. Karjalainen J, Martin JM, Knip M. A bovine albumin peptide as a possible trigger of insulin-dependent diabetes. N Engl J Med 1992, 327: 302-7.

22. Maclaren N, Atkinson N. Is insulin-dependent diabetes mellitus environmentally induced ? N Engl J Med 1992, 327: 348-9.

23. Gundersen E. Is diabetes of infectious origin?. Infect Dis 1927; 41:197-202.

24. Yoon JW, Austin M, Onodera T, Notkins AL. Virus-induced diabetes mellitus: Isolation of a virus from the pancreas of a child with diabetic ketoacidosis. N Engl J Med 1979; 300:1173-9.

25. Helgason T, Jonassen MR. Evidence for a food additive as a cause of ketosis-prone diabetes. Lancet 1981; 2:716-20

26. Blom L, Dahlquist G, Nystrøm L, Sandstrøm A, Wall S. The Swedish childhood diabetes study - social and perinatal determinants for diabetes in childhood. Diabetologia 1989;32: 7-13.

ARVELIG RISIKO OG FOREKOMST AV TYPE 1 DIABETES I EUROPA

Kjersti Skjold Rønningen

Kjersti Skjold Rønningen
Institutt for
transplantasjonsimmunologi
Rikshospitalet
0027 Oslo

Sammendrag
Type 1 diabetes er langt hyppigere blant europeere og personer av europeisk avstamning enn blant orientalere og negre. Det er imidlertid stor variasjon i forekomsten av sykdommen innad i Europa. Insidensen varierer fra 4.6 nye tilfeller per 100 000 i nordlige deler av Hellas ("Makedonia") til 42.9 / 100 000 i visse områder av Finland. Det er ukjent om forskjellen skyldes ulik utbredelse av genetiske risiko markører, forskjell i utbredelse av miljøfaktorer som disponerer for type 1 diabetes eller en kombinasjon. Et sett av HLA-DQ gener er den viktigste arvelige faktoren som disponerer for type 1 diabetes blant kaukasoider. For å studere i hvilken grad genetisk risiko kan forklare forskjellen i hyppighet av type 1 diabetes, har jeg sett på forekomsten av HLA-DQ høyrisikogener i den friske befolkning i 16 Europeiske land eller regioner. Resultatene viser at det er god korrelasjon mellom forekomst av høyrisiko gener i ulike friske befolkninger og insidens av type 1 diabetes (korrelasjonskoeffisient = 0.71, determinasjonskoeffisient = 0.50 $p<0.003$). Dette viser at omtrent halvparten av insidensvariasjonen mellom de ulike landene i Europa skyldes forskjell i utbredelse av høyrisiko HLA-DQ gener.

Skjold Rønningen K. **Genetic predisposition and incidence of type 1 diabetes in Europe.** Nor J Epidemiol 1994; 4; 23-27

English summary
There are significant variations in the incidence of type 1 diabetes within Europe, ranging from 4.6 in Northern regions of Greece ("Macedonia") to 42.9 new cases/100 000/year in regions of Finland. It is unknown whether this variation is caused by differential distribution of genetic susceptibility markers, by differential distributions of environmental disease determinants, or a combination. HLA genes account for the majority of the genetic predisposition to type 1 diabetes. Among Caucasians six HLA-DQ genotypes confer the highest risk. The combined frequencies of these DQ genotypes in healthy controls were compared with standardized incidence rates of childhood diabetes in 16 European regions. A linear regression model showed a good fit ($p<0.003$, Correlation coefficient=0.71, Determination coefficient=0.50), suggesting that a substantianal part of the cross-national variation in the incidence of childhood onset diabetes in Europe may be explained by between-population variation in the distribution of these HLA-DQ markers.

Stor variasjon i forekomst av type 1 diabetes.

Type 1 diabetes er vanligere hos europeere og personer av europeisk avstamning enn i andre befolkningsgrupper. Det er imidlertid stor variasjon i forekomsten av type 1 diabetes i Europa (1,2). Insidensen er høy i Nord-Europa, mens den er lav i østlige og sørvestlige land (Figur 1).

Figur 1. Antall nye tilfelle av type 1 diabetes pr 100 000 pr år for aldersgruppen 0-14 år. Insidensdataene som er anvendt i denne studien er angitt med eksakte tall for de aktuelle landene eller regionene.

Insidensraten for nye tilfelle av type 1 diabetes per år i aldersgruppen 0-14 år varierer fra 4.6 nye tilfeller per 100 000 i nordlige deler av Hellas ("Makedonia") til 42.9 / 100 000 i visse områder av Finland. Norge er, som resten av Skandinavia, et høyinsidensland (3,4). De nyeste publiserte data for Norge viser en insidens på 20.8 / 100 000. Til tross for den sydlige beliggenheten, har Sardinia høy insidens av type 1 diabetes (30.2 / 100 000). Dette er av spesiell interesse siden fastlands-Italia er et lavinsidensområde.

Hva er årsaken?

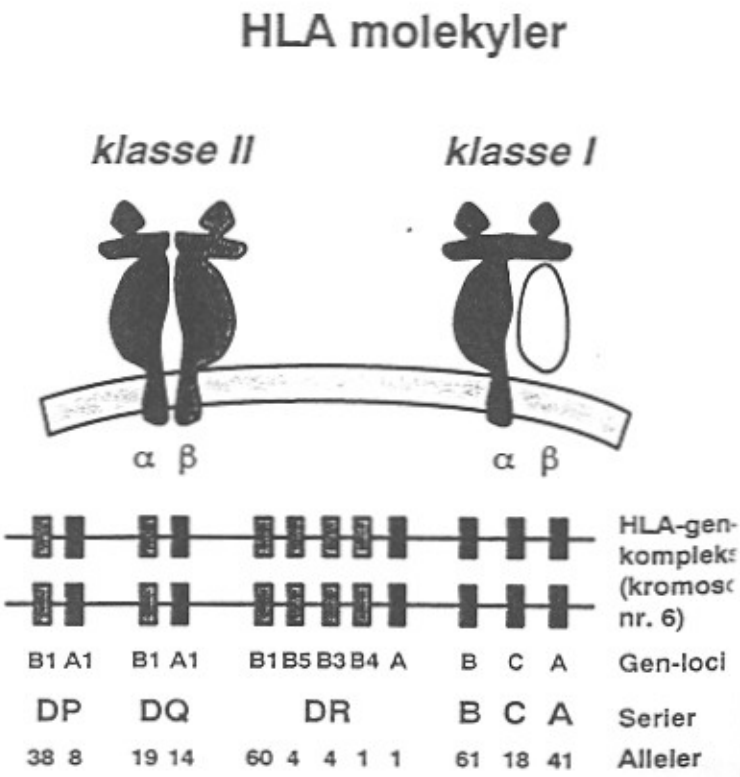
Det har vært vanskelig å finne noen klar årsak til denne store forskjellen i utbredelsen av type 1 diabetes. Det er ukjent om variasjonen skyldes forskjellig utbredelse av genetiske risikomarkører, forskjellig utbredelse av miljøfaktorer som disponerer for type 1 diabetes, eller om det er en kombinasjon. Familie og populasjons studier viser at genetiske faktorer spiller en viktig rolle for utvikling av type 1 diabetes. Konkordansraten hos eneggede tvillinger ligger mellom 30-50% (5,6). Blant toeggede tvillinger så vel som blant søsken ligger den på 12-25% hvis de er HLA (human lencocyte antigen) identiske. Dette viser at HLA genene står for en vesentlig del av den arvelige komponenten i utvikling av type 1 diabetes. Tallene viser i tillegg at andre gener enn HLA genene også må spille en rolle; risikoen er høyere blant eneggede tvillinger enn blant HLA identiske søsken. Men da konkordansraten blant eneggede tvillinger ikke er 100%, må også ikke-genetiske (dvs miljøfaktorer) være av betydning.

HLA gener.

Personer med type 1 diabetes har oftere enn friske spesielle HLA gener. HLA genene koder for våre HLA molekyler (vevstypemolekyler, Figur 2). Karakteristisk for HLA molekylene er deres store genetiske mangfold (polymorfisme). HLA molekylene deles i to klasser. Klasse I molekyler er uttrykt på de fleste celler i kroppen, mens klasse II molekyler er vanligvis uttrykt på de profesjonelle antigen-presenterende celler (makrofager, dendritiske celler etc.). Klasse II molekylene deles inn i HLA-DR -DQ og -DP molekyler, hvor hver av disse seriene viser et stort mangfold. Den fysiologiske rollen til HLA molekylene er å vise frem fragmenter fra fremmede proteiner (bakterier, virus etc.) til immunapparatets T celler. Dette setter igang en immunrespons, hvor T cellene både utøver effektorfunksjoner (drap av infiserte celler) og hjelper andre celler (f.eks. B celler), som er med på å bekjempe infeksjonen.

HLA-DQ og type 1 diabetes.

Et gitt individ uttrykker bare noen varianter av det store mang-



Figur 2. HLA molekyler finnes på cellemembranen til al kjerneholdige celler. Under molekylene er plasseringen på krom som nr. 6 av genene som koder for de ulike HLA molekylene angi

fold av HLA molekyler. Hvilke varianter individet har er bestemt av hvilket sett av gener som er nedarvet. Således kan en person ha inntil to HLA-DR, to HLA-DQ og to HLA-DP molekyler. Bestemte HLA-DQ molekyler bestemmer den viktigste arvelige disposisjonen for type 1 diabetes. DQ molekylene er bygget opp av en variabel-kjede (kodet av DQA1 genet) og en variabel kjede (kodet av DQB1 genet). Disposisjonen for å utvikle type 1 diabetes er bestemt både av DQA1 og DQB1 genene; dvs. hvilke komplette DQ molekyler de koder for (7 - 11). DQ8 molekylet gir den høyeste risiko for å utvikle type 1 diabetes. Dette DQ molekylet finnes hos 81% av pasientene, mens det bare finnes hos 23% av den norske befolkning forøvrig (12). Den største risiko for å utvikle type 1 diabetes har personer som også har DQ2 molekyler på sine celleoverflater; som er DQ2/DQ8 (DQA1*0501-DQB1*0201/DQA1*0301-DQB1*0302) heterozygote. Andre DQ molekyler beskytter mot utvikling av diabetes.

I en stor internasjonal samarbeidsstudie (11. International Histocompatibility Workshop) ble det utført genomisk typing for alle HLA klasse II gener (alle varianter av DR, DQ og DP) av 981 type 1 diabetes pasienter og 2228 friske kontroller. Dataene fra denne studien har vist at i alle etniske grupper er type 1 diabetes assosiert med et sett av bestemte DQ molekyler (13,14). Tabell 1 viser at type 1 diabetes risiko blant nordmenn og blant andre kaukasoider er assosiert med 6 ulike DQ genotyper. Relativ risiko verdiene viser at det å ha både DQ2 og DQ8 molekyler gir 20 ganger øket risiko for å utvikle diabetes, mens det å ha DQ2 i dobbel dose kun dobbler risikoen for diabetes. Risikoen for å få type 1 diabetes i Norge er mellom 0.6 og 0.8%.

Tabell 1

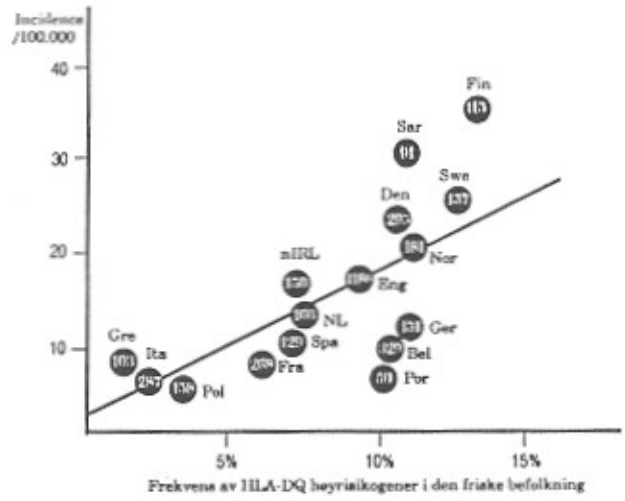
Høyrisiko HLA - Genotyper	Relativ risiko	
	Kaukasoider	Nordmenn
DQ8/DQ2 (DQA1*0301-DQB1*0302/DQA1*0501-DQB1*0201)	16.7	19.8
DQ8/DQ8 (DQA1*0301-DQB1*0302/DQA1*0301-DQB1*0302)	4.4	5.3
DQ2/DQ2 (DQA1*0501-DQB1*0201/DQA1*0501-DQB1*0201)	4.3	2.4*
DQ8/DQ5 (DQA1*0301-DQB1*0302/DQA1*0101-DQB1*0501)	3.2	2.0*
DQ8/DQ6 (DQA1*0301-DQB1*0302/DQA1*0102-DQB1*0604)	6.6	4.0*
DQ8/DQ4 (DQA1*0301-DQB1*0302/DQA1*0401-DQB1*0402)	9.5	9.4

* = ikke signifikant p verdi

Utbredelse av HLA-DQ høyrisiko gener i Europa.

Da dette settet av seks DQ genotyper gir høy risiko for utvikling av type 1 diabetes blant alle kaukasoide folkegrupper, har jeg sett på utbredelsen av disse høyrisiko arveanleggene i forskjellige europeiske land. Ved hjelp av tilgjengelige DQA1 og DQB1 data fra Antropologidelen av 11th International Histocompatibility Workshop og ved å kontakte forskere innen HLA feltet over hele Europa, kunne DQ data fra 4416 friske kontroller fra 16 europeiske land eller regioner undersøkes. Landene er her listet etter fallende type 1 diabetes insidens (insidens i parentes): Finland (35.3), Sardinia (30.2), Sverige (24.4), Danmark (21.5), Norge (20.8), Nord Irland (16.6), England (16.4), Nederland (11.0), Tyskland (11.0), Spania (10.8), Belgia (9.8), Hellas (9.3), Frankrike (7.8), Portugal (7.5), Italia (6.7) og Polen (5.7).

Den kombinerte frekvensen av de seks diabetes høyrisiko genotypene i de 16 land eller regionene ble sammenliknet med insidenstallene. En multippel lineær regresjonsanalyse viste en ukorrigert korrelasjons koeffisient (Cc) på 0.71 (p=0.003) og en determinasjonskoeffisient (Cc^2) på 0.50 (Figur 3). Som det fremgår av figur 3, varierte antallet individer der det ble talt opp HLA-DQ høyrisiko gener fra 50 (Portugal) til 1186 (England). Det ble derfor også utført regresjonsanalyse med korrigering for både antallet friske kontroller fra hvert enkelt land eller region og størrelsen av popula-



Figur 3. Korrelasjon mellom insidens av type 1 diabetes og frekvens av høyrisiko HLA gener hos europeere. Antall friske kontroller fra hvert enkelt land eller region fremgår av figuren; i sirklene.
Gre=Hellas, Ita=Italia, Pol=Polen, Fra=Frankrike, NL=Nederland, Spa=Spania, Bel, Belgia, nIRL=Nord-Irland, Eng=England, Ger=Tyskland, Nor=Norge, Den=Danmark, Swe=Sverige, Fin=Finland, Sar=Sardinia.

sjonen det var registrert antall nye tilfeller av type 1 diabetes ($p < 0.005$).

Dette viser at omtrent halvparten av insidensvariasjonen mellom de ulike landene i Europa skyldes forskjell i utbredelse av de seks høy risiko HLA-DQ genene.

Referanser

1. Green A, Gale EAM, Patterson CC. Incidence of childhood-onset insulin-dependent diabetes mellitus: the EURODIAB ACE study. Lancet 1992; 339: 905-909.

2. Karvonen M, Tuomilehto J, Libman I, Laporte R for the World Health Organization DIAMOND Project Group. Diabetologia 1993;36:883-892.

3. Joner G, Søvik O. Increasing incidence od diabetes mellitus in Norwegian children 0-14 years of age 1973-82. Diabetologia 1989;32:79-83.

4. Joner G, Søvik O. The incidence of diabetes mellitus 15-29 years in Norway 1978-82. Diabetologia 1991;34:271-274.

5. Tattersall RB, Pyke DA. Diabetes in identical twins. Lancet 1975;2:1120-1125.

6. Kumar D, Gemayel NB, Deapen D, Kapadia D, Yamashita PH, Lee M, Dwyer JH, Roy-Burman P, Bray GA, Mack TM. North American twins with IDDM. Genetietiological and clinical significance of disease concordance according to age, zygosity, and the interval after diagnosis in first twin. Diabetes 1993;42:1351-1362.

7. Rønningen KS, Markussen G, Iwe T, Thorsby E. An increased risk of insulin-dependent iabetes mellitus (IDDM) among HLA-DR4,DQw8/DRw8,DQw4 heterozygotes. Human Immunology 1989;24:165-173, 1989.

8. Rønningen KS, Iwe T, Halstensen TS, Spurkland A, Thorsby E. The amino acid at position 57 of the HLA-DQ chain and susceptibility to develop insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM). Human Immunolgy 1989;26:215-225.

9. Lundin KEA, Rønningen KS, Aono S, Spurkland A, Gaudernack G, Isshiki G, Thorsby E. HLA-DQ antigens in Japanese patients with insulin-dependent diabetes mellitus. Detection of a Drw8 Dqw8 haplotype. Tissue Antigens 1989;34:233-241.

10. Rønningen KS, Spurkland A, Iwe T, Vartdal F, Thorsby E. Distribution of HLA-DRB1, -DQA1 and -DQB1 alleles and DQA1-DQB1 genotypes among Norwegian patients with insulin-dependent diabetes mellitus. Tissue Antigens 1991;37:105-111.

11. Rønningen KS, Gjertsen HA, Iwe T, Spurkland A, Hansen T, Thorsby E. A particular HLA-DQ_ heterodimer associated with IDDM susceptibility in both DR4-DQw4 Japanese and DR4-DQw8/DR8-DQw4 Whites. Diabetes 1991;40:759-763.

12. Rønningen KS, Spurkland A, Markussen G, Iwe T, Vartdal F, Thorsby E. Distribution of HLA class II alleles among Norwegian Caucasians. Human Immonolog 1990;29:275-281.

13.Rønningen KS, Spurkland A, Tait DB, Drummond B, Lopez-Larrea C, Baranda FS, Menendez-Diaz MJ, Caillat-Zucman S, Beaurain G, Garchon H-J, Ilonen J, Reijonen H, Knip M, Boehm BO, Rosak C, Löliger C, Kühnl P, Ottenhoff P, Contu C, Carcassi C, Savi M, Zanelli T, Neri TM, Hamaguchi K, Kimura A, Dong RP, Chikuba N, Nagataki S, Gorodezky C, Debaz H, Robles C, Coimbra H-B, Martinho A, Ruas MA, Sachs JA, Garcia-Pachedo M, Biro A, Nikaein A, Dombrausky L, Gonwa T, Zmijewski C, Monos D, Kamoun M, Layrisse Z, Magli MC, Balducci P, Thorsby E. Joint Report; HLA class II associations in insulin-dependent diabetes mellitus among Blacks, Caucasoids and Japanese. 11th International Histocompatibility Workshop. In Tsuji et al. (eds). HLA 1991, Vol. 1, 713-722, Oxford publisher, 1993.

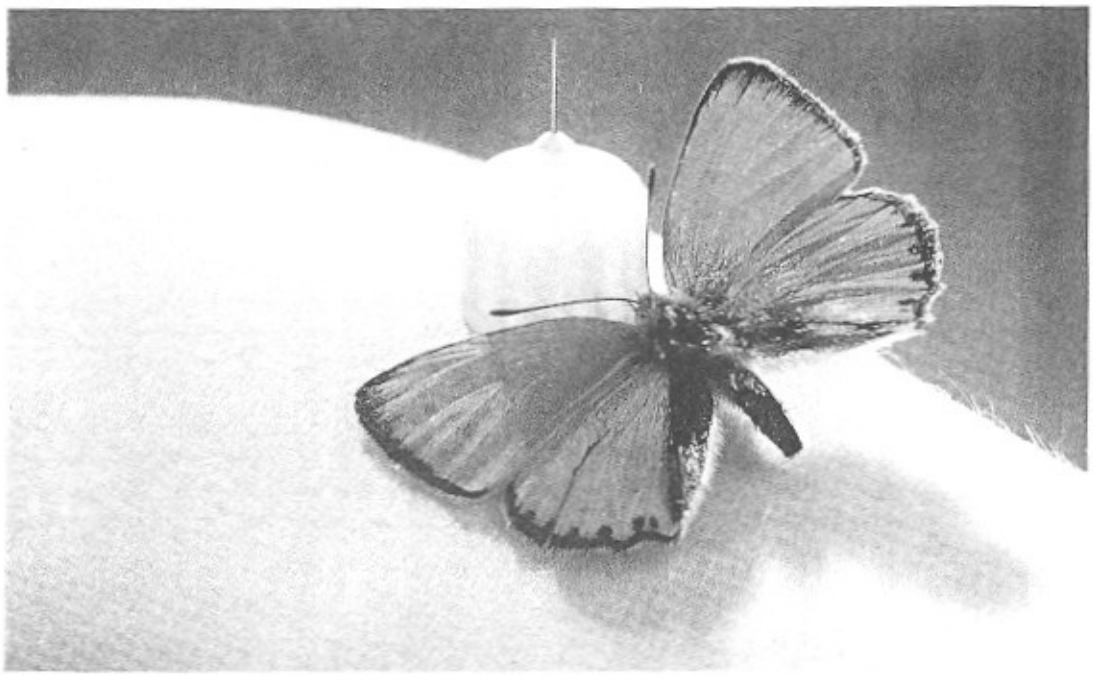
14. Thorsby E, Rønningen KS: Particular HLA-DQ molecules play dominant role in determing susceptibility or resistance to insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetologia, 1994;36:371-377.

Jeg takker mine medarbeidere: Dr. Trond Sundby Halstensen (Avd. for Miljømedisin, Statens institutt for folkehelse); Dr. Dag E. Undlien, Dr. Rafal Ploski, Prof. Erik Thorsby (Institutt for transplantasjonsimmunologi, Rikshospitalet); Dr. Akinori Kimura (Departments of Genetics, Kyushu University, Fukuoka, Japan); Dr. Kenneth Welsh, Dr. John A. Todd (Nuffield Department of Surgery, University of Oxford, UK); Dr. Ingrid Kockum (Dept. of Endocrinology, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden); Dr. Niek de Vries (Dept. of Rheumatology, University Hospital Nijmegen, The Netherlands); Dr. Anders Green on behalf of the EURODIABACE (Genetic Epidemiology Research Unit, Odense, Denmark).

NYE

NovoFine® 30G 8mm

den tynneste og korteste nålen



- Tynnere – mindre smerte
- Kortere – mindre risiko for injeksjon i muskelvev

NovoFine 30G 8mm
spesialdesignet for Novo Nordisk injeksjonssystem.

Novo Nordisk

Novo Nordisk Pharma AS
Postboks 24
N-1351 Rud
Tel. 67 13 07 20

PREVALENSEN AV RETINOPATHI OG NEFROPATHI HOS DIABETIKERE I EN ROGALANDSKOMMUNE

Harald Bergrem og Rune Hapnes

Harald Bergrem
Medisinsk avdeling
Rune Hapnes
Øyeavdelingen

Sentralsjukehuset i Rogaland
4000 Stavanger

Sammendrag

210 diabetikere (1.7% av Eigersunds befolkning, alder 5-91 år, gj. snitt 67 år) ble undersøkt med tanke på prevalens av diabetisk retionpathi, proteinuri, microalbuminuri og bruk av blodtrykkssenkende medikamenter.

13.8% hadde diabetisk retinopathi, 14.3 % hadde proteinuri og 25.3% hadde microalbuminuri. 41.9% brukte antihypertensiv medikasjon.

Retinopathi- og proteinuri prevalensene var lavere enn forventet, mens prevalensen av medikamentell blodtrykksbehandling var høyere enn forventet.

Videre undersøkelser er nødvendige for å fastslå om funnene er representative for hele landet eller om de uttrykker mulige regionale forskjeller i prevalens av diabetes- og sykdommens senkomplikasjoner.

Bergrem H, Hapnes R. **Prevalence of retinopathy and nephropathy in a population of diabetics in a county of Rogaland.** Nor J Epidemiol 1994; 4: 29-33

English Summary

210 diabetics (age 5-91 years, mean 67), constituting 1.7% of the population in the county, were investigated to determine the prevalence of diabetic retinopathy, overt and incipient nephropathy, and drug-treated hypertension.

13.8% had diabetic retinopathy, 14.3% had overt nephropathy(clinical proteinuria) and 25.3% had microalbuminuria. 41.9% of the population used drugs to lower the bloodpressure.

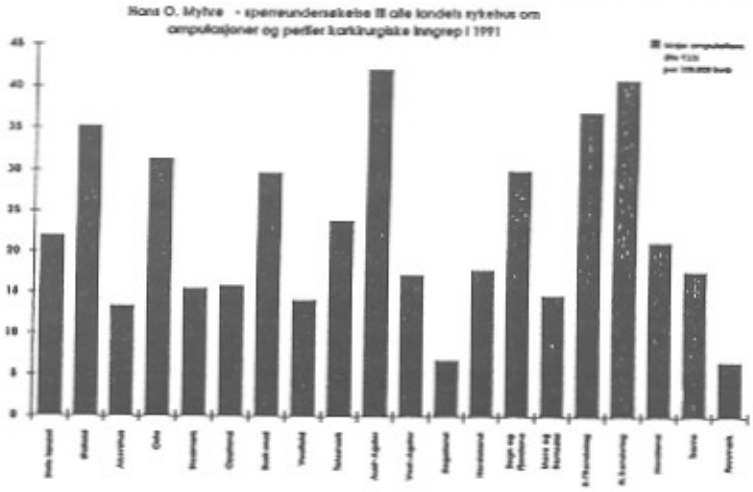
The prevalence of retinopathy and overt nephropathy were lower than expected, while the prevalence of antihypertensive drug treatment was higher than expected.

Further studies are needed to ascertain whether the findings are representative for the country or whether there may exist marked regional differences.

Prevalensen av kjent diabetes hos voksne i Norge er 2.6-3.2 %, basert på Nord-Trøndelagsundersøkelsen (1). Prevalenstall for sen-komplikasjoner av diabetes i Norge er usikre, men undersøkelser fra Rogaland og Hordaland (2,3) har vist lavere amputasjonsprevalens enn det som er rapportert i andre europeiske (4) og skandinaviske undersøkelser (5). En spørreundersøkelse om amputasjoner har også vist betydelig variasjon mellom fylker og regioner i Norge(H.O Myhre, pers. meddelelse, fig. 1).

Til tross for at diabetes er en hyppig årsak til blindhet, er prevalensen av diabetisk retinopathi i Norge ikke kartlagt.

Insidensen av dialyse- og transplantasjonstrengende nyresvikt er relativt lav i Norge og har vært fallende de siste årene. Tall fra norsk uremiregister viser stor variasjon mellom fylker og landsdeler når det gjelder insidens av dialyse- eller transplantasjonstrengende nyresvikt hos diabeti-



Figur 1

kere, med Rogaland lavest i en 12 års periode (T. Leivestad, pers. meddelelse, fig 2.). Prevalensen av diabetesnefropathi i form av microalbuminuri og proteinuri hos personer uten total nyresvikt har imidlertid ikke vært undersøkt i Norge.

Figur 2

På grunn av disse mulige forskjellene ønsket vi å undersøke prevalensen av diabetisk øyensykdom, etablert og incipient nefropathi, og, pga betydningen av antihypertensiv behandling ved nefropathi, bruk av antihypertensiva i en diabetikerpopulasjon.

Materiale og metoder

Eigersund kommune, med populasjon 12.447, ble valgt til undersøkelsen. Egersund by har et lokal-sykehus men har ikke hatt fast indremedisiner de siste årene. De fleste pasientene har blitt fulgt av allmenpraktikerne i kommunen, barn og yngre type I diabetikere har vært kontrollert ved Sentralsjukehuset i Rogaland i Stavanger, 8 mil nord for Eigersund.

Målet var å fange opp alle personer med kjent diabetes mellitus bosatt i Eigersund kommune. Arbeidet ble utført i samarbeid med allmenpraktikerne i kommunen.

Alle husstander i kommunen fikk tilsendt et brev skrevet av forfatterne av artikkelen. En konsulent i et reklamebyrå bidro med råd til formuleringen av brevet. Alle diabetikere fikk tilbud om å delta i en undersøkelse av deres diabetes, inklusive en gratis øyenlegekontroll.

Undersøkelsen ble bekjentgjort gjennom omtale og intervjuer i lokal TV- og radio samt i lokal- og regional avis. Allmenpraktikerne i kommunen, apoteket, hjemmesykepleien og diabetesforeningens medlemmer bidro også med informasjon om og rekruttering til- undersøkelsen.

237 personer meldte seg til undersøkelsen. To ble ekskludert da de bodde utenom kommunen. Tolv med kostbehandlet diabetes ble ekskludert da de ikke fylte de diagnostiske kriteriene (seks på grunnlag av normale fastende blodsukker og normal HgbA1c, seks etter 75g peroral glucosebelastning) (WHO, 1985). Av de gjenværende 223 ble 13 ikke undersøkt (4 sykehjemspasienter over 80 år hadde for dårlig samarbeidsevne/almentilstand til å gjennomgå oftalmologisk undersøkelse, 9 personer ønsket likevel ikke å delta i undersøkelsen).

Av tilsammen 223 personer med sikker diabetes mellitus i Eigersund kommune ble 210 pasienter inkludert i den endelige analysen.

Etter å ha gitt skriftlig samtykke ble hver deltager intervjuet av prosjekt-sykepleier som fylte ut et diabetes relatert spørreskjema. Blodtrykk ble målt sittende og stående, 5. Korotkoff lyd ble benyttet i måling av diastolisk blodtrykk.

Morgen urin ble undersøkt me vanlig urin stix for påvisning a proteinuri (klinisk nefropathi) o med Micral test for påvisning a microalbuminuri (incipient nefr pathi). Micral test angir albumi konsentrasjoner på ca. 10, 2 50 og 100 mg/l (6).

Blodprøve for måling av re vante lab. verdier ble tatt og slutt gjennomgikk pasientene

full øyenlegeundersøkelse i mydriasis med direkte og indirekte oftalmoskopi og med trespeilsglass.

Diabetes retinopathi ble diagnostisert hvis det forelå microaneurismer og/eller blødninger og/eller harde exudater. Det krevdes mer enn en patologisk forandring- f. eks. mer enn en blødning, eller en blødning og ett exudat for at diagnosen diabetes retinopathi skulle kunne stilles.

Urin albuminkonsentrasjon på 50 og 100 mg/ml på Micral test med samtidig negativt funn med albustix ble klassifisert som insipient nefropathi. Albustix positive proteinuri (>300 mg/ml) ble klassifisert som klinisk nefropathi.

Resultat

Av de 210 var 110 kvinner, 100 menn. Alder var 65.6+-17 (5-91 år). 28 % brukte insulin, 40 % diett og tabl, 32% diett alene.

Øyensykdom

93 (44.3 %) hadde ikke tidligere vært undersøkt av øyelege. 29 (13.8%) pasienter hadde diabetisk retinopathi. 58 pasienter (27.6%) hadde betydelig cataract eller var operert for katarakt. 23 pasienter (11 %) hadde betydelig nedsatt visus (< 6/12 på beste øye).

Nyresykdom

Klinisk nefropathi

Urinen ble undersøkt hos 208 pasienter. 30 (14.3%) hadde klinisk nefropathi (albustix positiv proteinuri) Disse hadde signifikant høyere systolisk blodtrykk, kreatinin, urea, kolesterol, triglycerider og diabetes varighet enn de som var albustix negative (tab. 1).

Tabell 1

KLINISK NEFROPATHI

	STIX POS.	STIX NEG	p
N	30	180	
ALDER	69 +-17	65 +-18	N.S.
SYST BT	147 +- 26	136 +- 21	*
KREAT.	128 +- 66	93 +- 16	**
UREA	9.4 +- 4	6.7 +- 2	**
KOLEST.	7.0 +- 1.6	6.5 +- 1.2	*
HDL-KOL	0.97 +- 0.3	1.18 +- 0.4	**
TRIGLY	2.9 +- 2.7	1.9 +- 1.2	++
HBA1C	8.1 +- 1.6	7.9 +- 1.7	N.S.
DIAB.TID	13.7 +- 10	8.6 +- 7	**
BT. MED.	57 %	39 %	

Incipient nefropathi

178 hadde normal urin med albustix. Av disse hadde 45 (25.3 %) patologisk urin-albuminkonsentrasjon (microalbuminuri) tydende på incipient diabetes nefropathi.

Tilsammen 75 pasienter (35.7 %) hadde tegn på klinisk eller incipient nefropathi.

Bruk av antihypertensiva

88 pasienter (41.9 %) brukte blodtrykkssenkende medikasjon. 37 av de 75 pasientene med proteinuri/microalbuminuri (49.3 %) og 51 av 135 pasienter med normal urin (37.8%) brukte blodtrykksmedikamenter (N.S).

Diskusjon

Diabetes retinopathi finnes hos 20-79 % hos diabetikere (7). Arbeidene er imidlertid vanskelige å sammenlikne. Den store spredningen i rapportert prevalens kan skyldes forskjeller i diagnostiske kriterier, alder og diabetesvarighet samt i hvilken grad populasjonen representerer en henvisnings øyeavdeling eller et tverrsnitt i den generelle diabetespopulasjonen. Forskjeller i behandlingsstrategier av hyperglycemi kan også ha påvirke resultatene da grad og type av retinopathi påvirkes av den glycemiske kontroll (8).

Selv om vårt materiale er relativt lite, tyder resultatene på at retinopathiprevalensen i Norge kan være lavere enn internasjonale tall tyder på (7).

Katarakt var imidlertid hyppigere enn forventet, og undersøkelsen førte til at 9 pasienter fikk tilbud om katarakt kirurgi.

Tilsammen 75 pasienter hadde stix positiv proteinuri eller microalbuminuri. Proteinuri er en indikator ikke bare på nefropathi ved diabetes, men også en markør for en mer generell karskade og er assosiert med overdødelighet av hjerte-kar sykdommer

både hos type 1 og type 2 diabetikere (9, 10). Proteinuri hos diabetikere kan også skyldes nyresykdom, hypertensiv nefrosclerose, hjertesvikt eller urinveisinfeksjon, spesielt hos eldre. Ingen av pasientene med proteinuri hadde tegn til urinveisinfeksjon på stix, men 3 av pasientene med proteinuri brukte medikasjon for hjertesvikt (digitoxin og diuretica). I vår undersøkelse var gjennomsnittsalderen 67 år og halvdelen av pasientene var over 70. At noen av pasientene hadde proteinuri av annen årsak enn diabetesnefropathi kan ikke utelukkes.

Microalbuminuri er en markør for begynnende (incipient) nefropathi, og også en markør for økt morbiditet og mortalitet av cardiovasculære sykdommer (11).

I klinikken bør diagnosen microalbuminuri ikke stilles med Micral test alene, men bekreftes av måling av albuminutskillellse eller konsentrasjon i urinen. 2 av 3 undersøkte prøver bør være positive før diagnosen microalbuminuri stilles.

I litteraturen angis albumin konsentrasjoner >= 20 mg/l som microalbuminuri.

I vår undersøkelse ble urin albuminkonsentrasjoner på 50 og 100 mg/l brukt som diagnostiske for microalbuminuri. Dette kan representere en underdiagnostisering da kun pasienter med klart forhøyet urin albuminkonsentrasjon ble inkludert i incipient nefropathi gruppen.

I litteraturen angis svært varierende tall for prevalensen av microalbuminuri hos diabetikere, varierende fra 4% til 40%, avhengig av målemetode, valg av normalområde, og av sammensetningen av studiepopulasjonen (12).

Forskjeller i materialer og metoder er betydelige og vanskeliggjør direkte sammenlikninger. Over 1/3 av pasientene i vårt materiale hadde tegn til nyreaffeksjon, noe som passer med litteraturen (13, 14) At der likevel er en så lav prevalens av nyresvikt skyldes sannsynligvis at størstedelen av materialet utgjøres av eldre type 2 diabetikere som dør, oftest av cardiovasculære årsaker, før nyresvikt får tid til å utvikle seg.

En høy prevalens av medikamentell blodtrykksbehandling i populasjonen (42 %) kan være en positivt medvirkende årsak. Aktiv blodtrykkssenkende behandling ansees som viktig sekundær profylakse hos diabetikere med forhøyet blodtrykk (15). Hos pasienter med klinisk nefropathi (proteinuri) kan blodtrykksbehandlingen være like viktig som den glycemiske kontrollen(16). Den høye behandlingsprosenten i vårt materiale kan tyde på at behandlingsapparatet fungerer godt på dette feltet.

De 223 registrerte pasientene med sikker diabetes utgjør ca. 1.8 % av befolkningen i kommunen. Den egentlige prevalensen av kjent diabetes i Eigersund kommune er ukjent. Vi mener at tallet er svært nær den reelle prevalens, da hverken apoteket i Eigersund eller arkivet ved Sentralsjukehusets øyenavdeling kunne ved gjennomgang av sine pasientlister finne nye navn som ikke var blitt kjent under data innsamlingen.

Prevalenstall på 2.6-3% i Nord-Trøndelag gjaldt befolkningen fra og med 20 års alder (1). I vårt materiale er også befolkningen under 20 år med , noe som pga en meget lav diabetes prevalens i denne aldersgruppen vil trekke total-prevalensen betydelig ned. Vi finner i vår undersøkelse en lavere prevalens av retinopathi hos diabetikere enn i det som angis i internasjonal litteratur (7).

Sammenholdt med de mulige regionale forskjellene i amputasjoner og nyresvikt hos diabetikere (fig. 1 og 2) kan det ikke utelukkes at der finnes reelle forskjeller i prevalensen av diabetes og diabetesrelaterte senkomplikasjoner mellom forskjellige regioner i Norge på samme måte som det gjør for hjerte-kar sykdommer.

Ytterligere undersøkelser trenges for å avklare spørsmålet om det foreligger reelle regionale forskjeller.

Resultatene kan tyde på at paralelle populasjonsundersøkelser med den som snart starter i Nord-Trøndelag kunne gitt nyttig informasjon.

Referanser

1. Midthjell K, Bjørndal A, Holmen J. Prevalence of known and previously unknown diabetes and impaiered glucose tolerance in an adult Norwegian population. The Nord-Trøndelag Diabetes Study, in prep. 1992

2. Uhlving S, Bergrem H, Gabrielsen K. Diabetesforekomst i et 5 års materiale av ikke-traumatiske amputasjoner i Sør-Rogaland. Tidsskr Nor Lægeforening 1991;

3. Uhlving S, Aase H. Diabetesforekomst i et to-års materiale av amputasjoner i Hordaland. Tidsskr Nor Lægefor 1991

4. Bild DE, Selby JV, Sinnock P, Browner WS, Braveman P, Showstack JA. Lower-extremity amputation of the people with diabetes. Diabetes care 1989; 12:24-31

5. Sukkersyge. Organisasjon af undersøgelse og behandling. København: Sunnhedsstyrelsen, 1981.

6. Muller P, Fritzsche E. Evaluation Report. Micral Test. Boehringer Mannheim GmbH, 1991.

7 Segato T, Midena E, Grigoletto F, Zucchetto M, Fedele D, Piermarocchi S, Crepaldi G. The epidemiology and prevalence of diabetic retinopathy in the veneto region of North East Italy. Diab med 1991; 8(symposium): 11-16

8.The DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993; 329:977-986

9.Borch-Johnsen K, Andersen PK, Deckert T. The effect of proteinuria on relative mortality in type 1 diabetes mellitus. Diabetologia 1986;28:590-596

10 Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. N Eng J Med 1984; 310:356-360

11 Damsgaard EM, Frøland A, Mogensen CE. Microalbuminuria as predictor of increased mortality in elderly people. Br Med J 1990; 300: 297-300

12. Mattock MB, Viberti GC. Microalbuminuria in NIDDM. Progress in Diabetes: 2/93; 1-7. Excerpta Medica 1993.

13. Krolewski AS, Warram JH, Christlieb AR, Busick EJ, Kahn CR. The changing natural history of nephropathy in type 1 diabetes. Am J Med 1985; 78: 785-794

14 Kofoed-Enevoldsen A, Borch_Johnsen K, Kreiner S, Nerup J, Decker T. Declining incidence of persistent proteinuria in type 1(insulin dependent) diabetes mellitus in Denmark. Diabetes 1987; 36: 205-209

15 Consensus Statement: Role of cardiovascular risk factors in prevention and treatment of microvascular disease in diabetes. Diab Care (Suppl 1) 1990: 69-75

16 Mogensen CE. Long term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. B M J 1982; 285: 685-688

Acknowledgement

Vi takker følgende for økonomisk støtte til undersøkelsen:

Norges Diabetesforbund
Lions
Norsk Hoechst A/S
MSD

Vi takker Informatikkavdelingen ved Høgskolesenteret i Rogaland for hjelp med EDB arbeidet.

RESULTATET AV SVANGERSKAP HOS DIABETIKERE UTVIKLINGEN I NORGE FRA 1967 TIL 1990

Jak Jervell, Per Magnus, Narve Moe, Leiv S. Bakketeig og Johan Halse

Jak Jervell
Narve Moe
Johan Halse
Rikshospitalet
0027 Oslo

Per Magnus
Leiv S. Bakketeig
Statens institutt for Folkehelse
Geitmyrsveien 75
0462 Oslo

Jervell J, Magnus P, Moe N, bakketeig LS, Halse J. **Outcome of pregnancy for diabetic mothers. The trend in Norway from 1967 to 1990.** Nor J Epidemiol 1994; 4; 34 - 35

English summary

The Norwegian Birth Registry has been in existence since 1967 and includes data on pregnancy outcome as well as maternal health. In the present study, it was found that the risk of perinatal death in 1967-71 for offspring of mothers with manifest diabetes mellitus (disease present before pregnancy) was more than 9 times higher than the overall population risk, but that there was no increased risk in 1987-90. A decrease in relative risk, from 7.1 in 1967-71 to 2.2 in 1987-1990, was also found for cardiovascular and neurological malformations. It appears that the aim of the St. Vincent declaration that: "diabetic women shall achieve pregnancy outcome that approximate that of the non-diabetic woman" has been met.

Medisinsk fødselsregister gir muligheter for å analysere utviklingen i resultatene av diabetessvangerskap. Alle svangerskap registreres, også resultatene av disse sammen med morens helse før og under svangerskapet, om komplikasjoner, misdannelser osv.. Barnet blir fulgt opp i ni dager etter fødselen.

I denne undersøkelsen har vi konsentrert oss om kvinner som er registrert som diabetikere før de ble gravide. For hele perioden på 24 år er dette 2.826. Det har vært en gledelig utvikling idet den perinatale mortalitet, dvs. barn døde fra 28 svangerskapsuke til 7 dager etter forløsning, har falt fra 188 per 1000 til 8,8 per 1000 fra første femårsperiode til siste fireårsperiode. I samme periode har den totale perinatale mortalitet falt fra 19.6 til 7,7 per 1000 (tabell 1).

Forbedringen kom først i universitetsklinikkene, men i den siste fireårsperioden var den perinatale mortalitet den samme: 9,3 og 8,2, henholdsvis på universitetsklinikker og andre sykehus. Det har vært en gunstig utvikling i misdannelser, med et fall i alvorlige misdannelser (cardiovasculære og nevrologiske) fra 17,7 til 10,0 siste fireårsperiode (tabell 2). Forbedringen er særlig kommet etter 1981, da HbA1c ble introdusert. I samme periode

Table 1 Relative risk for perinatal death for offspring of diabetic women compared to offspring of all women in the period 1967 - 1990

	Births to women with manifest diabetes				All births in Norway			
Period	Perinatal deaths	No. of births	Perinatal mortality		Perinatal deaths	No. of births	Perinatal mortality	Relative risk
1967 - 71	85	452	188.1	(152.1 - 224.1)*	6587	335554	19.6	9.6
1972 - 76	38	462	82.3	(57.2 - 107.3)	4641	297680	15.6	5.3
1977 - 81	25	474	52.7	(32.6 - 72.9)	2941	257532	11.4	4.6
1982 - 86	16	640	25.0	(12.9 - 37.1)	2384	255944	9.3	2.7
1987 - 90	7	798	8.8	(2.3 - 15.2)	1786	232227	7.7	1.1
Total	171	2826	60.5	(51.7 - 69.3)	18330	1378937	13.3	4.6

* 95% confidence interval

Table 2 Relative risk for cardiovascular and neurological malformation for offspring of diabetic women compared to offspring of all women in the period 1967 - 1990

	Births to women with manifest diabetes			All births in Norway		
Period	No. of malformations	Malformation rate per thousand		No. of malformation	Malformation rate	Relative risk
1967 - 71	8	17.7	(5.5 - 29.9)*	841	2.5	7.1
1972 - 76	6	13.0	(2.7 - 23.3)	827	2.8	4.7
1977 - 81	10	21.1	(8.2 - 34.0)	910	3.5	6.0
1982 - 86	4	6.3	(0.1 - 12.4)	1238	4.8	1.3
1987 - 90	8	10.0	(3.1 - 16.9)	1049	4.5	2.2
Total	36	12.7	(8.6 - 16.9)	4865	3.5	3.6

* 95% confidence interval

har det vært en økning av registrerte misdannelser hos alle fødende, noe som vel har sammenheng med at flere barn blir undersøkt av pediatere. Det betyr imidlertid at det er kommet en svær forbedring i den relative risiko slik den ble registrert for barn av diabetiske mødre. Det er også kommet et dramatisk fall i antallet barn som blir forløst før 37 uke, fra 62,6% til 19,7%, og det fødes også færre små barn.

Denne utviklingen antas å ha sammenheng med økt forståelse av betydningen av normalisering av blodsukkeret, først i siste del av svangerskapet, senere også fra før konsepsjonen for å forebygge misdannelser, samtidig som det er kommet en sterk forbedring i den obstetrisiske overvåkningen av risikosvangerskap. Innføringen av egenmåling av blodsukker og glykosylert hemoglobin har også gjort at det ikke lenger er nødvendig med de lange hospitaliseringer som var vanlig inntil første halvpart av 1980-årene.

I St. Vincent-erklæringen er det en målsetting at diabetiske kvinner skal "achieve pregnancy outcome that approximate that of the non-diabetic woman". Dette målet har vi nådd i Norge iallfall når det gjelder mortalitet.

NYHET

NB! takst 706 h

Micral-Test®

VERDENS FØRSTE TESTSTRIMMEL FOR NØYE BEDØMMELSE AV MIKROALBUMINURI!

BOEHRINGER MANNHEIM

Medinor Produkter A/S
Boehringer Mannheim Informasjonskontor
Postboks 111 Kjelsåskjen
0902 Oslo
Tlf.: (02) 25 55 10, Telefax (02) 25 92 00

8 PROBER MIKROALBUMINURI

BESTILLINGSKUPONG

Ja, jeg ønsker:

☐ Stk. Micral-Test® (30 tester pr. boks) à kr 350,- (+ m.v.a. og porto)

☐ Micral-Test® brosjyre

☐ Bli kontaktet av produktspesialist

Navn

Adresse

Postnummer Sted

Telefonnummer

Kan sendes ufrankert i Norge. Adressaten betaler porto.

BOEHRINGER MANNHEIM
MEDINOR PRODUKTER A/S

SVARSENDING
Avtale nr. 152103/19

Medinor Produkter A/S
Boehringer Mannheim
Bryn Postkontor
0611 Oslo

DE DIABETISKE SENKOMPLIKASJONERS EPIDEMIOLOGI:
Hjerte- / karsykdom og kardiovaskulære risikofaktorer ved diabetes mellitus

Inger Njølstad

Inger Njølstad
Institutt for samfunnsmedisin
Universitetet i Tromsø
9037 Tromsø

Sammendrag
Både IDDM og NIDDM medfører økt risiko for hjerte- og karsykdom. Ved IDDM er kardiovaskulær mortalitet og morbiditet knyttet til sykdomsvarighet. Ved NIDDM foreligger en forhøyet risiko for hjerte- og karsykdom allerede ved diabetes-debut, og NIDDM regnes som en av sykdomsmanifestasjonene ved det metabolske syndrom. Kvinnelige diabetikere har like høy risiko for kardiovaskulær sykdom som mannlige diabetikere.

Mikrovaskulære forandringer bidrar sammen med aterosklerose til økt sykelighet og dødelighet av hjerte- og karsykdom ved diabetes.

Njølstad I. **Epidemiologic aspects of late cardiovascular complications in type 1- and 2- diabetics.** Nor J Epidemiol 1994; 4; 37-41

English summary
This article reviews epidemiologic aspects of late cardiovascular complications in IDDM and NIDDM (type 1- and type 2-diabetes).
Diabetics face an overall two- to fourfold increased risk of cardiovascular diseases (CVD), compared to the general population. Coronary heart disease (CHD) is the most common cause of death in type 2-diabetics. The traditional sex differential in CHD is greatly attenuated in diabetes, and female diabetics have a similar relative risk of coronary heart disease as do male diabetics.
Atherosclerosis is accelerated in both IDDM and NIDDM, and causes macrovascular complications. Microvascular changes contribute to the increased risk of CVD in diabetes. In IDDM, the risk of CHD is associated with diabetes duration. In NIDDM, the prevalence of ischemic heart disease is increased already at the onset of clinical diabetes. IDDM patients in a well controlled metabolic state do not have increased lipoprotein levels. In contrast, NIDDM patients have generally an unfavourable cardiovascular risk factor profile, which seems to precede the diabetic stage. NIDDM is currently believed to be one manifestation of syndrome X, characterized by insulin resistance.

Innledning

Fra klinisk praksis og mange undersøkelser er det kjent at diabetikere har økt forekomst av hjerte- og karsykdom (1). Insidens og prevalens av hjerte- og karsykdom blant de vel 100 000 diabetikerne i Norge er ikke kjent. Internasjonalt er det først de 10-15 siste år kommet epidemiologiske studier som spesifikt har undersøkt langtidskomplikasjoner hos diabetikere og som ikke er beheftet med metodologiske svakheter i form av små utvalg, selekterte pasientgrupper eller diagnostiske kriterier som avviker fra dagens WHO-kriterier for diabetes (2). Mange prospektive studier av diabetes inngår i generelle hjerte- og karstudier der det ikke er skilt mellom insulin-avhengig (IDDM) og ikke-insulin-avhengig diabetes (NIDDM). Utfra den svært ulike aldersdistribusjonen for debut av IDDM og NIDDM kan en likevel indirekte få informasjon om diabetestype i slike studier.

Denne artikkelen vil presentere epidemiologiske aspekter ved hjerte- og karsykdom hos diabetikere. Viktige risikofaktorer for diabetiske senkomplikasjoner blir kort omtalt. I den grad det er mulig, er det forsøkt å skille mellom IDDM og NIDDM.

Manifestasjoner av hjerte- og karsykdom ved diabetes

Et fellestrekk ved IDDM og NIDDM er tendensen til vaskulære forandringer. De makrovaskulære forandringer ved diabetes består av aterosklerose i større kar, av samme type som hos ikke-diabetikere. Patologiske studier har vist at aterosklerotiske lesjoner i koronararterier og cerebrale arterier er mer utbredte og forekommer tidligere og hyppigere blant diabetikere enn andre (3,4). Diabetiske makrovaskulære senkomplikasjoner omfatter først og fremst kardiovaskulære sykdommer (CVD), dvs koronarsykdom (CHD) og cerebrovaskulær sykdom, og perifer karsykdom (PVD).

Diabetisk kardiomyopati er antatt å representere en mikrovaskulær affeksjon av myokard, og tilsvarer den diabetiske mikroangiopatien som først og fremst sees i retina og nyrenes glomeruli (5). I Framingham-undersøkelsen hadde kvinnelige insulinbehandlede diabetikere en økt risiko for hjertesvikt som ikke kunne forklares ut fra kardiovaskulære risikofaktorer og koronarsykdom (6). Funnet ble tolket som mulig uttrykk for kardiomyopati. Både mikro- og makrovaskulære karskader må antas å være involvert ved kardiovaskulære komplikasjoner ved diabetes (6).

Kardiovaskulær mortalitet og morbiditet ved diabetes

Koronarsykdom og diabetes

Prevalensen av koronarsykdom hos diabetikere varierer sterkt fra land til land, i likhet med forekomsten av CHD i den generelle befolkning (7). Imidlertid er den tradisjonelle kjønnsforskjellen ved CHD utvisket blant diabetikere (8,9). I Framingham-undersøkelsen viste 20 års oppfølging av diabetikere at relativ risiko for CHD var omtrent den samme i begge kjønn etter justering for alder, blodtrykk, kolesterol og røyking (9).

Koronarsykdom er hyppigste dødsårsak ved NIDDM (1,2). Generelt har diabetikere to til fire ganger høyere risiko for koronardød enn den alminnelige befolkningen (1,2). I en populasjonsbasert amerikansk undersøkelse (10) var relativ risiko (RR) for fatal CHD 3.3 for kvinner og 1.8 for menn med NIDDM, sammenlignet med ikke-diabetikere av samme kjønn. Også i enkelte andre studier har kvinnelige diabetikere en høyere relativ risiko for koronardød enn mannlige diabetikere, mens andre ikke finner noen forskjell (2). I Nord-Trøndelag-undersøkelsen hadde kvinnelige diabetikere i alderen 20-70 år dobbelt så høy mortalitetsratio for hjerteinfarkt som mannlige diabetikere (SMR 5.79 vs 2.74), mens overdødeligheten ikke var så høy etter fylte 70 år (SMR 2.67 og 1.86 for hhv kvinner og menn). (Ø. Krüger, abstract Diabeteskonferansen 1993).

Det er ikke påvist at risikoen for koronarsykdom blant NIDDM-pasienter øker med økende diabetesvarighet. Prevalensen av koronarsykdom er høyere enn forventet også hos type-2 diabetikere som nylig har fått stilt diagnosen diabetes (8).

Den økte koronardødeligheten ved NIDDM skyldes både høyere insidens og høyere letalitet av koronarsykdom sammenlignet med ikke-diabetikere (1). Ved et etablert hjerteinfarkt er diabetikere mer utsatt for å få postinfarktsvikt og kardiogent sjokk, ledningsforstyrrelser og arytmier (11). Årsakene til den økte komplikasjonsfrekvensen er omdiskutert. I én undersøkelse konkluderte man med at selve infarktene, bedømt utfra QRS-kompleksene, var større blant diabetikere, mens andre forfattere har funnet det motsatte (11). Diabetisk kardiomyopati og økt forekomst av stumme infarkt hos diabetikere kan være medvirkende årsaker til den økte infarktletaliteten (5,11).

Blant unge IDDM-pasienter utgjør hjerte- og karsykdom en liten andel av dødsfallene (12), fordi akutte diabeteskomplikasjoner og nefropati er dominerende dødsårsaker blant unge og ved diabetesvarighet under 40 år (13). Joner og Patrick (14) undersøkte dødelighet blant 1900 type 1-diabetikere i Norge. Alle hadde fått stilt diagnosen diabetes i alderen 0-15 år, og sykdomsvarighet var maksimum 15.5 år. Mortaliteten var fordoblet i forhold til forventet. I to tilfelle var dødsårsaken mors subita. Ingen hadde påvist kardiovaskulær sykdom som dødsårsak.

Likevel er den kardiovaskulære mortaliteten ved IDDM kraftig økt i forhold til normalbefolkningen, særlig hos diabetikere med lang sykdomsvarighet. I en kohortstudie av nesten 2000 unge diabetikere i Pittsburgh (13) var kardiovaskulær dødelighet 11 ganger høyere enn i den generelle amerikanske befolkning. I denne studien utgjorde kardiovaskulære sykdommer ca 25 % av dødsfallene blant dem som var mer enn 30 år gamle. Ved Joslin-klinikken i Boston var CVD dødsårsak ved 30 % av alle dødsfall blant IDDM-pasienter med sykdomsvarighet over 40 år (15).

I Pittsburghstudien deltok 800 av den opprinnelige kohorten i en oppfølgingsundersøkelse av senkomplikasjoner (16). Prevalensen av kardiovaskulær sykdom var ca 10 %, selv ved en

diabetesvarighet på mer enn 30 år. Til sammenligning hadde 70 % av pasientene nefropati. Det var ingen kjønnsforskjell i forekomsten av disse to typer komplikasjoner.

Cerebrovaskulære sykdommer og diabetes

I et stort obduksjonsmateriale ble cerebralt infarkt påvist dobbelt så hyppig blant diabetikere som blant andre personer mellom 50 og 70 år, mens det ikke ble funnet noen sammenheng mellom diabetes og hjerneblødning (17). Epidemiologiske studier har støttet disse funnene. I Framingham-undersøkelsen var insidensen av aterotrombotisk hjerneslag blant diabetikere hhv 2.5 (menn) og 3.6 (kvinner) ganger høyere enn blant ikke-diabetikere i aldersgruppen 45-74 år (9). Diabetiske menn i Honolulu Heart Study hadde dobbelt så høy risiko som andre menn for tromboembolisk slag, men diabetes økte derimot ikke risikoen for hjerneblødning (18).

Westlund (19) fulgte nærmere 4000 diabetikere i Oslo diagnostisert 1925-55 fram til 1961. Blant menn og kvinner under 70 år fant han en mortalitetsratio for cerebrovaskulær sykdom på hhv 3.5 og 4.9 sammenlignet med den alminnelige befolkning. Etter fylte 70 år sank ratio til hhv 2.3 og 1.9. Oppfølgingsdata fra Nord-Trøndelagsundersøkelsen (Ø. Krüger, abstract Diabeteskonferansen 1993) viste en signifikant overdødelighet for hjerneslag blant diabetikere av begge kjønn over 70 år, med mortalitetsratio 1.6 blant menn og 1.7 blant kvinner sammenlignet med den generelle norske befolkning.

Diabetes, i likhet med hyperglykemi uten påvist diabetes, forverrer prognosen etter et hjerneslag (20). Diabetisk kardiomyopati er antatt å øke risikoen for hjerneemboli pga hjertearytmi og intracardiale tromber (20).

Perifer karsykdom og diabetes

Fra klinisk praksis er det velkjent at diabetikere har en særlig høy risiko for okkluderende lesjoner av perifere arterier, som manifesterer seg som claudicatio intermittens, leggsår og gangren. Perifer karsykdom (PVD) fører sjelden til død, og epidemiologiske data over forekomst er sparsomme. Ifølge Pyörälä (1) viste amerikanske sykehusdata fra 1970-tallet at 45 % av alle amputasjoner av underekstremiteter ble utført på diabetikere, og diabetikerne hadde en relativ risiko (RR) på 15 for amputasjon i forhold til den alminnelige befolkning. I en finsk undersøkelse av 11 000 menn og kvinner i alderen 30 - 59 år var prevalensen av claudicatio intermittens 3.4 ganger høyere blant diabetiske menn og 5.7 ganger høyere blant diabetiske kvinner enn blant ikke-diabetikere (21). Insidensdata fra Framingham har vist at kvinnelige diabetikere har spesielt høy overrisiko for claudicatio (RR 6.0) sammenlignet med menn (RR 3.8) (9).

I studien av IDDM-pasienter fra Pittsburgh (16) var det stor kjønnsforskjell i prevalens for PVD ved diabetesvarighet over 25 år. Av kvinner i denne pasientgruppen hadde 30 % PVD, en tre ganger høyere prevalens av PVD enn blant menn.

Risikofaktorer for hjerte- og karsykdom ved diabetes

Serum lipider og lipoproteiner

Unge og middelaldrende IDDM-pasienter har vanligvis ikke forhøyet serumkonsentrasjon av total-kolesterol og triglyserider, men ved dårlig metabolsk kontroll og ved nefropati har økte serumlipider vært påvist (1). Type 1-diabetikere med adekvat insulinbehandling og god metabolsk kontroll har likeledes serumnivå av HDL-kolesterol som tilsvarer nivået hos ikke-diabetikere av samme alder og kjønn (1,12).

En ugunstig lipidprofil forekommer hyppig blant NIDDM-pasienter, med økt total-kolesterol og triglyserider og nedsatt HDL-kolesterol (22,23). Særlig har kvinnelige diabetikere tendens til høye triglyserider og nedsatt HDL-kolesterol (24,25). De synes dermed å ha mistet den beskyttelsen mot CHD som er forbundet med høyt HDL-kolesterolnivå, og som kvinner i vestlige land generelt har i forhold til menn (10,24).

Flere studier har vist at lipidforandringene er tilstede før diabetes-diagnosen er stilt (1, 25,26,27), og forhøyede serumlipider må derfor vurderes som risikofaktorer for NIDDM og ikke som følger av diabetes. Samtidig bidrar de til økt risiko for kardiovaskulære senkom-

plikasjoner i samme grad som blant ikke-diabetikere (22). I en nylig publisert finsk undersøkelse der 313 diabetikere ble fulgt i 7 år, var lav HDL-kolesterol den viktigste prediktor for koronarsykdom (22).

Blodtrykk

Økt forekomst av hypertensjon er påvist blant pasienter ved IDDM, og høyt blodtrykk ser ut til å være knyttet til sykdomsvarighet og forekomst av nefropati i flere studier (1). Undersøkelser av IDDM-pasienter med tidlig sykdomsdebut tyder på en assosiasjon mellom hypertensjon og proteinuri, som igjen tolkes som tegn på mikrovaskulær nyreskade. Det er antatt at hypertensjon i denne pasientgruppen hovedsaklig har en renal vaskulær årsak (1).

En assosiasjon mellom hypertensjon og NIDDM er kjent fra mange studier. I en finsk undersøkelse var prevalensen av hypertensjon 1.5 - 2.0 ganger høyere blant nylig diagnostiserte diabetikere enn blant kontroller (8). Assosiasjonene mellom diabetes og blodtrykk er vist å være til stede også etter justering for overvekt og andre risikofaktorer (1,8). Prospektive studier har identifisert blodtrykk som prediktor for NIDDM i multivariate analyser (25,26,27). Blodtrykksnivå og hypertensjon synes dermed å spille helt forskjellig rolle ved IDDM sammenlignet med NIDDM.

Røyking

I en multinasjonal prevalensundersøkelse (7) der nærmere 7000 diabetikere deltok, ble det ikke påvist noen sterk assosiasjon mellom røykevaner og makrovaskulær sykdom. I flere prospektive studier er sigarettrøyking ikke en signifikant risikofaktor for diabetes (1, 25, 27), mens andre har funnet det motsatte (28). I Framinghamundersøkelsen ble det ikke påvist noen økt risiko for kardiovaskulære komplikasjoner hos diabetikere som røyker sammenlignet med røykende personer uten diabetes. Men fordi røyking er en av de viktigste kjente risikofaktorer for koronarsykdom generelt, og fordi diabetes i seg selv medfører økt risiko for hjerte-/karsykdom, er det all grunn til å fraråde diabetikere å røyke.

Andre risikofaktorer

De viktigste generelle risikofaktorene for koronarsykdom, nemlig kolesterol, røyking og blodtrykk, kan ikke fullt ut forklare den økte forekomsten av koronarsykdom blant diabetikere (1). NIDDM er i dag antatt å være en av manifestasjonene ved det metabolske syndrom, som kjennetegnes av insulinresistens med forhøyet totalkolesterol og triglyserider, nedsatt HDL-kolesterol, hypertensjon, overvekt (særlig abdominal fedme), tendens til hyperglykemi og diabetes (22,23). Høyt nivå av insulin i plasma er vist å være en signifikant prediktor for koronarsykdom både blant pasienter med NIDDM og blant ikke-diabetikere (29). Forandringer i blodplatefunksjon, hemostase- og koagulasjonssystemet er funnet ved diabetes, og antas å medvirke til den økte risikoen for kardiovaskulære senkomplikasjoner (11). Hyperglykemi med påfølgende mikrovaskulære skader bidrar til overrisikoen for CVD (2,20). Mikroalbuminuri er assosiert med kardiovaskulær dødelighet både ved IDDM og NIDDM (30,31).

Referanser:

1. Pyörälä K, Laakso M, Uusitupa M. Diabetes and atherosclerosis: An epidemiologic view. Diab Metab Rev 1987;3:463-524.

2. Panzram G. Mortality and survival in Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetologia 1987;30:123-131.

3. Crall FV, Roberts WC. The extramural and intramural coronary arteries in juvenile diabetes mellitus. Am J Med 1978;64:221-230.

4. Vigorita VJ, Moore GW, Hutchins GM. Absence of correlation between coronary arterial atherosclerosis and severity or duration of diabetes mellitus of adult onset. Am J Cardiol 1980;46:535-542.

5. Gullestad L, Kjekshus J. Myokardaffeksjon ved diabetes mellitus. Tidsskr Nor Lægeforen 1992;112:1016-1019.

6. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: The Framingham Study. Am J Cardiol 1974;34:29-34.

7. Diabetes Drafting Group. Prevalence of small vessel and large vessel disease in diabetic patients from 14 centres. The World Health Organisation Multinational Study of Vascular Disease in Diabetics. Diabetologia 1985;28:615-640.

8. Uusitupa M, Siitonen O, Aro A, Pyörälä K. Prevalence of coronary heart disease, left ventricular failure and hypertension in middle-aged, newly diagnosed

Type 2 (non-insulin-dependent) diabetic subjects. Diabetologia 1985;28:22-27.

9. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. J Am Med Assoc 1979;241:2035-2038.

10. Barrett-Connor EL, Cohn BA, Wingard DL, Edelstein SL. Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men? The Rancho Bernardo Study. J Am Med Assoc 1991;265:627-631.

11. Leor J, Nesto RW, Kloner RA. Acute myocardial infarction and diabetes mellitus. Cardiovascular Research 1993;27:1913-1915.

12. Barrett-Connor E, Orchard TJ. Insulin-dependent diabetes mellitus and ischemic heart disease. Diabetes Care 1985;8(Suppl 1):65-70.

13. Dorman JS, Laporte RE, Kuller LH, Cruickshanks KJ, Orchard TJ, Wagener DK, Becker DJ, Cavender DE, Drash AL. The Pittsburgh insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) morbidity and mortality study. Mortality results. Diabetes 1984;33:271-276.

14. Joner G, Patrick S. The mortality of children with Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in Norway, 1973-1988. Diabetologia 1991;34:29-32.

15. Paz-Guevara AT, Hsu TH, White P. Juvenile diabetes mellitus after forty years. Diabetes 1975;24:559-564.

16. Orchard TJ, Dorman JS, Maser RE, Becker DJ, Drash AL, Ellis D, Laporte RE, Kuller LH. Prevalence of complications in IDDM by sex and duration. Pittsburgh epidemiology of diabetes complications study II. Diabetes 1990;39:1116-1124.

17. Bell ET. A postmortem study of vascular disease in diabetics. Arch Pathol Lab Med 1952;53:444-455.

18. Abbott RD, Donahue RP, MacMahon SW, Reed DM, Yano K. Diabetes and the risk of stroke. The Honolulu Heart Program. J Am Med Assoc 1987;257:949-952.

19. Westlund K. Mortality of diabetics. Life Insurance Companies' Institute for Medical Statistics at the Oslo City Hospitals. Report no. 13. Universitetsforlaget 1969.

20. Biller J, Love BB. Diabetes and stroke. Med Clin North Am 1993;77:95-110.

21. Reunanen A, Takkunene H, Aromaa A. Prevalence of intermittent claudication and its effect on mortality. Acta Med Scand 1982;211:249-256.

22. Laakso M, Lehto S, Penttilä I, Pyörälä K. Lipids and lipoproteins predicting coronary heart disease mortality and morbidity in patients with non-insulin-dependent diabetes. Circulation 1993;88:1421-1430.

23. McKeigue PM, Keen H. Diabetes, insulin, ethnicity, and coronary heart disease. In: Marmot M, Elliott P (eds): Coronary Heart Disease Epidemiology. From Aetiology to Public health. Oxford University Press. Oxford 1992.

24. Walden CE, Knopp RH, Wahl PW, Beach KW, Strandness E. Sex differences in the effect of diabetes mellitus on lipoprotein triglyceride and cholesterol concentrations. N Engl J Med 1984;311:953-9.

25. McPhillips JB, Barrett-Connor E, Wingard DL. Cardiovascular disease risk factors prior to the diagnosis of impaired glucose tolerance and non-insulin-dependent diabetes mellitus in a community of older adults. Am J Epidemiol 1990;131:443-453.

26. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Mitchell BD, Patterson JK. Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals. Does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes? J Am Med Assoc 1990;263:2893-2898.

27. Ohlsson LO, Larsson B. Björntorp P, Eriksson H, Svärdsudd K, Welin L, Tibblin G, Wilhelmsen L. Risk factors for Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. Thirteen and one-half years of follow-up of the participants in a study of Swedish men born in 1913. Diabetologia 1988;31:798-805.

28. Rimm, EB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Rosner B, Hennekens CH, Speizer FE. Cigarette smoking and the risk of diabetes in women. Am J Publ Hlth 1993;83:211-214.

29. Rönnemaa T, Laakso M, Pyörälä K, Kallio V, Puukka P. High fasting plasma insulin is an indicator of coronary heart disease in non-insulin-dependent diabetic patients and nondiabetic subjects. Arteriosclerosis and Thrombosis 1991;11:80-90.

30. Borch-Johnsen K, Andersen PK, Deckert T. The effect of proteinuria on relative mortality in Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetologia 1985;28:590-596.

31. Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity onset diabetes. N Engl J Med 1984;310:356-360.

AMPUTASJONSFOREKOMST I NORMALPOPULASJONEN OG DIABETIKERE I NORGE

Sverre Uhlving

Sverre Uhlving
Medisinsk avdeling
Sentralsjukehuset i Rogaland
4011 Stavanger

Sammendrag

Vi har få materialer over forekomsten av amputasjoner både generelt og hos diabetikere i Norge. Egne undersøkelser fra Rogaland og Hordaland viser sammenliknet med undersøkelser fra andre land, lave amputasjonstall. Vi fant henholdsvis 14 og 16,4 amputerte pasienter per 100 000 innbyggere per år. Derav hadde 37,5 % og 34,6 % diabetes.

Vi presenterer også tall fra Norsk institutt for sykehus-forskning fra 1991 og 1992. Amputasjonsforekomsten varierer fra 12,1 til 37 per 100 000 innbyggere per år. Vi ønsker å gjøre videre undersøkelser for å finne årsakene til denne forskjellen (underrapportering, forskjell i karkirurgiske tilbud osv.).

Uhlving S. **Frequency of amputations among diabetics and normalpopulations in Norway.** Nor J Epidemiol 1994; 4;42-44

Summary.

There are few data available on amputations in Norway. Own investigations from Rogaland and Hordaland counties shows compared to other investigations, very low amputation-rates (14 and 16,4 amputated patients per 100 000 inhabitans per year). 37,5 % and 34,6 % of them had diabetes.

In this paper we also present figures of amputations from The Norwegian Institute for Hospital Research for 1991 and 1992. The amputation rate is varying from 12,1 to 37 per 100 000 inhabitans per year. We want to do futher investigations to find out what is the reason for this large difference (under-reporting, difference in perihreral vascular surgery etc.).

Diabetes mellitus er den hyppigste enkeltårsak til amputasjoner i den vestlige verden (1-5).

Norske data om forekomsten av diabetisk fotsykdom er sparsomme.

Egne undersøkelser fra Sentralsjukehuset i Rogaland (6) over 5 års perioden -82 til -87 ved gjennomgang av operasjonsprotokoller på kirurgisk/ort. kirurgisk avdeling viste 209 amputasjoner hos 165 pasienter. 37,5 % av de amputerte hadde diabetes.

Røykere var 5 - 10 år yngre enn ikke-røykere ved tidspunkt for første amputasjon.

Ca. 90 % av de amputerte diabetikere ser ut til å ha type II diabetes.

Vi har også gjort en tilsvarende undersøkelse i Hordaland (7) i 1987 og -88 hvor det i løpet av disse 2 årene var totalt 133 amputerte pasienter hvorav 46 (34,6 %) hadde diabetes.

Disse 2 undersøkelsene har svært like resultater og bekrefter hverandre således.

I Rogaland er det mer aktiv karkirurgisk virksomhet enn Hordaland. Dette har ikke ført til forskjell i amputasjonshyppighet, men amputasjonsnivået er noe lavere i Rogaland enn Hordaland.

For begge disse undersøkelser gjelder at man har sett på amputasjoner på legg, kne og lår (major amputation). Det har ikke vært mulig å få oversikt over amputasjoner på tær og føtter da et ukjent antall har vært gjort poliklinisk. Per 100 000 innbyggere per år gir det 17 amputasjoner(14 amputerte pasienter) i Sør - Rogaland og 14,4 amputerte pasienter i Hordaland. Til sammenlikning fant Dansk amputasjonsregister i 1978 33,1 og Liedberg og medarbeidere i Malmøhuslän i 1979 32.

I tabell 1 gikk vi ut fra samme diabetesforekomst i Sør-Rogaland og Hordaland som i Nord-Trøndelag (8) og sammenliknet antall amputerte diabetikere per 100 000 innbyggere per år i andre undersøkelser. Amputasjonsforekomsten i Norge ser altså ut til å være lav.

Norsk Institutt for Sykehusforskning (NIS) har for årene 1991 og 1992 gitt oversikt over operasjonskodene 8715-8719 (amputasjon på fot, legg, ankel, kne, lår). De med samtidig traume eller tumordiagnose er trukket fra. Tilsammen var det 1115 operasjonskoder i 1991 og 1029 i 1992. Antallet utskrivninger med minst 1 av disse operasjonskodene var henholdsvis 1019 og 963 (tabell 2).

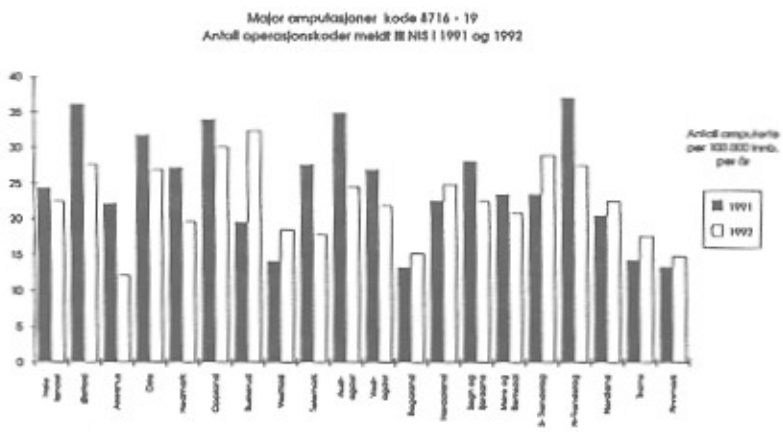
Tabell 1. Antall amputerte diabetikere pr 100.000 innbyggere per. år i nordiske undersøkelser

1978	Dansk amputasjonsregister		9.3
1980	Dansk amputasjonsregister		10.9
1986	Dansk amputasjonsregister (4)		5.9
1979	Liedberg, Lund (1)		11.8
1981	Lindegård (5)	- Gotland	20.5
		- Umeå	6.5
		- Umeå by	3.1
		- Umeå omegn	13.8
1982 -87	Sør-Rogaland (6)		5.2
1987 -88	Hordaland (7)		5.7

***Tabell 2.** Amputasjoner (operasjonskoder 8715 - 19) meldt til Norsk institutt for sykehusforskning i 1991 og 1992. De med samtidig traume (E-kode) og tumordiagnose er trukket fra.*

	1991	1992
8715 (fot)	79	69
8716 (legg)	525	498
8717 (syme-ankel)	24	19
8718 (kne)	68	63
8719 (lår)	419	380
Tilsammen	1115	1029
Pr. 100 000 innb	26.2	24.1
Samtidig diabetesdiagnose	82	191
Antall opphold	1019	963
Pr. 100000 innb.	24.0	22.5

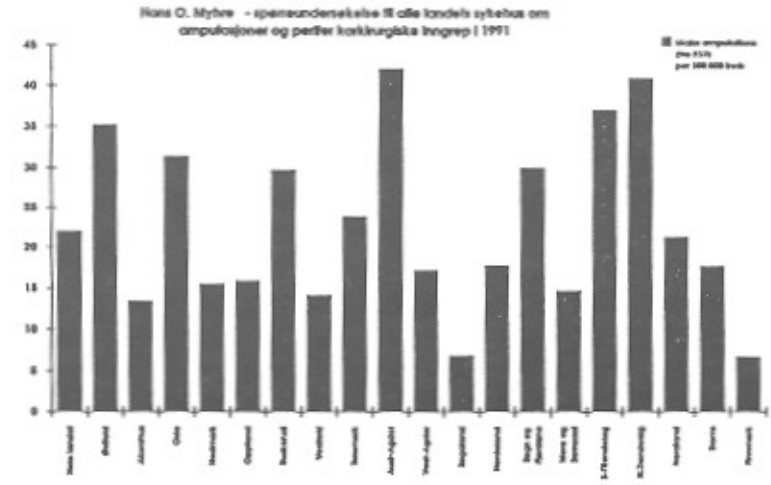
Tallene er splittet opp på fylker (Fig. 1). For å kunne sammenlikne med andre undersøkelser er fotamputasjoner trukket fra. Major amputation (kode 8716 - 19) meldt til NIS i 1991 var 24,4 pr 100 000 innbyggere pr. år, i 1992 22,5. Det er en stor fylkesvis variasjon, Akershus er lavest med 12,1 i 1992, mens Nord-Trøndelag ligger høyest med 37 i 1991.



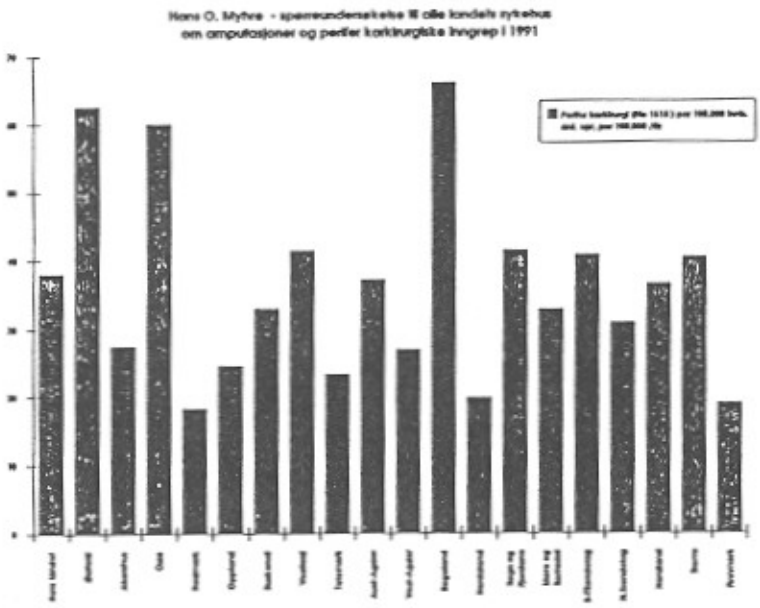
Figur 1

Prof. Hans O. Myhre (personlig meddelelse) foretok en spørreundersøkelse til alle landets sykehus om forekomst av amputasjoner (Fig.2) og perifere karkirurgiske inngrep (Fig.3) i 1991. For noen fylker er det dårlig overenstemmelse mellom denne spørreundersøkelsen og tallene fra NIS.

I noen fylker ser det ut å være en sammenheng mellom høy aktivitet av perifer karkirurgi og lave amputasjonstall, mens det i andre fylker er vanskelig å se en slik sammenheng.



Figur 2



Figur 3

Konklusjon:
Fra egne undersøkelser i Sør-Rogaland og Hordaland ser det ut til at amputasjonsforekomstene hos diabetikere i Norge er svært lav.

Tall fra Norsk Institutt for Sykehusforskning viser at det er en stor fylkesvis variasjon i antall amputasjoner. Det er imidlertid vanskelig å vite om disse forskjellene er reelle og det planlegges oppfølging av undersøkelsen ved å gå gjennom operasjonsprotokoller for de kirurgiske/ort. kirurgiske avdelinger i fylkene med lavest og høyest amputasjons-forekomst.

Litteratur.

1.Liedberg E, Person BM. Age, diabetes and smoking in lower limb amputation for arterial occlusive disease. Acta Orthop Scand 1983; 54: 383-8.

2.Bild DE, Selby JV, Sinnock P, Browner WS, Braveman P, Showstack JA. Lower-extremity amputation of the people with diabetes. Diabetes care 1989; 12: 24-31.

3.Most RS, Sinnock P. The epidemiology of lower extremity amputations in diabetic individuals. Diabetes care 1983; 6: 87-91.

4.Sukkersyge. Organisasjon af undersøgelse og behandling. København: Sundhedsstyrelsen, 1981.

5.Lindgård P, Jonsson B, Lithner F. Amputations in diabetic patients in Gotland and Umeå counties 1971 - 80. Acta Med Scan Suppl 1984; 687: 89 - 93.

6.Uhlving S, Bergrem H, Gabrielsen K. Diabetesforekomst i et 5 års materiale av ikke-traumatiske amputasjoner i Sør-Rogaland. Tidsskr Nor Lægeforen 1992; 112: 328 - 30.

7.Uhlving S, Aase H. Diabetesforekomst i et to-års materiale av amputasjoner i Hordaland. Tidsskr Nor Lægeforen 1992; 112: 331 - 3.

8.Midtkjell K. Diabetes i Nord-Trøndelag. Kvaliteten av diabetesomsorgen i allmennpraksis og ved poliklinikker bedømt ved spørreskjema og analyse av HgbA, Prisoppgave. Verdal: Trøndelag Medisinske Selskap, 1983.

DE DIABETISKE SENKOMPLIKASJONERS EPIDEMIOLOGI: NYRER

Anders Hartmann og Per Fauchald

Anders Hartmann
Per Fauchald

Nyreseksjonen
Medisinsk avdeling B
Rikshospitalet
0027 Oslo

Sammendrag

Diabetiske senkomplikasjoner i nyren manifesterer seg initialt ved en økt eggeviteutskillelse i urinen, deretter utvikles hypertensjon og nyresvikt. Danske undersøkelser fra flere tiår tilbake viste at 40% av type I (insulinavhengige) diabetikere utvikler diabetisk nyresykdom, tallene er lavere for type II (insulinuavhengig) diabetes (1,2). I Norge blir ca 30 pasienter årlig tatt i behandling for nyresvikt p.g.a diabetes. Nesten alle disse har type I diabetes. Dette tallet er lavt, ut fra antatt insidens av diabetes tidlig på 60-tallet skulle omtrent 150 pasienter trenge behandling årlig. Hvorvidt diskrepansen skyldes at diabetikerne dør av hjerte/kar sykdommer før de utvikler terminal nyresvikt, eller at insidensen av nyresvikt er lavere enn tidligere antatt p.g.a bedret diabetesbehandling, er ikke kjent. Vi anser det sannsynlig at begge faktorer gjør seg gjeldende.

Pålitelige data fra uremiregisteret i Norge fra 1980-1993 viser at 70% (250/360) av pasientene med diabetisk nyresvikt ble nyretransplantert (evt. også med bukspyttkjertel). I tillegg var en del pasienter i dialyse i påvente av transplantasjon. I alt blir 80% av diabetikere som tas i aktiv nyresviktbehandling i Norge transplantert (3). Hvorav halvparten med nyre fra en slektning eller ektefelle. De øvrige ble behandlet med dialyse. Fem år etter transplantasjon er overlevelsen 75% ,og den faller til noe under 50% etter 10 år. Overlevelsen etter behandling for diabetisk nyresvikt er totalt sett omtrent 10% lavere enn for pasienter med kronisk glomerulonefritt.

Rehabiliteringen av pasientene er relativt oppmuntrende. Seks år etter behandlingsstart bor 77% hjemme uten behov for daglig hjelp, nesten halvparten er i arbeid (47%) og synsevnen opprettholdes hos nesten alle (94%) som har bevart syn ved behandlingsstart. Et hovedproblem er amputasjoner som ble utført hos 18%, leggamputasjoner hos 10% (3).

Hartmann A, Fauchald P. **Epidemiologic aspects of late renal complications in type-1 and type 2 diabetics.** Nor J Epidemiol 1994; 4; 45-50

English summary

The first sign of diabetic nephropathy is increased albuminuria followed by hypertension, eventually renal failure develops. Previous data have shown that some 40% of type I diabetic patients develop nephropathy in Norway. About 30 patients a year have been taken into renal replacement therapy due to diabetic end-stage renal disease over the last decade in Norway. This figure contrasts to a 5-fold higher estimated incidence of diabetes 20 years ago. The discrepancy may be explained partly by an increased mortality of diabetics with overt nephropathy so that many die before end-stage renal failure occurs. A better glycemic control and treatment of hypertension in diabetic patients may also have retarded the incidence of renal end-stage disease over the last decade. Reliable data from the Norwegian end-stage kidney disease register show that 70% (250/358) suffering diabetic uremia were treated by kidney transplantation from 1980 to 1993, about half of them received a living donor kidney from a relative or from a spouse. The patient survival after transplantation was 75% after 5 years and 50% after 10 years. Thirty per cent (108/358) received dialysis alone. The results were less satisfactory for the patients that were kept on dialysis, probably due to negative selection. However, for all 358 patients taken into treatment as a whole the patient survival was only about 10% less than for the 962 patients suffering chronic glomerulonephritis receiving the same therapy over the same range of time.

Examination of the rehabilitation of the patients 6 years after start of renal replacement therapy (RRT) revealed that 97% of the patients lived at home, 77% without need of any help for daily activities. Sixty per cent of the patients were able to work. Blindness occurred only in 6% after start of RRT. A major problem is amputations, necessitated in 18% of the patients, 10% were leg amputations.

Innledning

Diabetisk nyresykdom er en fryktet komplikasjon ved diabetes. Man har regnet med at omkring 40% av type I diabetikerne utvikler nyresykdom, noe færre av type II diabetikere (1,2). Det første tegnet på nyresykdom er en økt utskillelse av albumin i urinen, først mikroalbuminuri (30-300 mg/døgn), senere manifest albuminuri (over 300 mg/døgn). I tidlig fase ser det ut til at sykdomsutviklingen kan bremses ved streng glykemisk kontroll (4,5,6,7), når det foreligger manifest proteinuri er blodtrykkskontrollen viktigst for å forhindre sykdomsprogresjonen (8,9). Det er indikasjoner på at ACE-hemmere kan ha en særlig gunstig effekt (10,11,12,13). Oftest ledsages nyresykdommen av kardiovaskulære komplikasjoner samt nevropati og retinopati. Dialysetilbud som nyresviktbehandling ble generelt tilgjengelig i slutten av 60-årene. Dialysen var på denne tid en stor påkjenning for pasientene og dødeligheten var meget høy, spesielt blant diabetikere. Nyretransplantasjon ble etablert som alternativ behandlingsform fra tidlig på 70-tallet. I Norge var målsettingen helt fra begynnelsen å transplantere nyresviktpasientene når det ikke forelå kontraindikasjoner. Dette gjaldt også diabetikere. I de fleste andre land har man vært mye mer tilbakeholdende når det gjelder nyretransplantasjon av diabetikere fordi man antok at leveutsiktene var svært dårlige p.g.a hjerte/kar komplikasjoner. Det er dessuten generelt en mangel på organer til transplantasjon og diabetikerne har i mange land blitt lavt prioritert. I Norge har vi kunnet gjennomføre et meget aktivt transplantasjonsprogram for alle kategorier nyresviktpasienter. Dette skyldes at nær halvparten av transplantasjonene utføres med en levende giver (nær slektning eller ektefelle). Av denne grunn har man kunnet tilby transplantasjon til de aller fleste diabetikere med uremi. Noen få pasienter får ikke transplantasjonstilbud fordi de ut fra en totalvurdering ikke finnes egnet for dette. Alder og hjertesykdom er noen av faktorer som tas inn i en slik klinisk vurdering, det finnes ingen definert aldersgrense. Alternativ aktiv behandling kan være posedialyse eller hemodialyse. I Norge er det bare ca. 5% av diabetikere tatt i aktiv uremibehandling som ikke tilbys transplantasjon (3).

Vi har gjennomgått resultatene av denne aktive omsorgen for diabetikere med nyresvikt i tidsrommet 1980-1993. Man finner at behandlingen medfører en overlevelse som ligger ca 10% lavere enn for pasienter med nyresvikt p.g.a kronisk glomerulonefritt. I en langtidsstudie fant vi dessuten at rehabiliteringen og livskvaliteten var tilfredsstillende etter transplantasjon (3).

Resultater

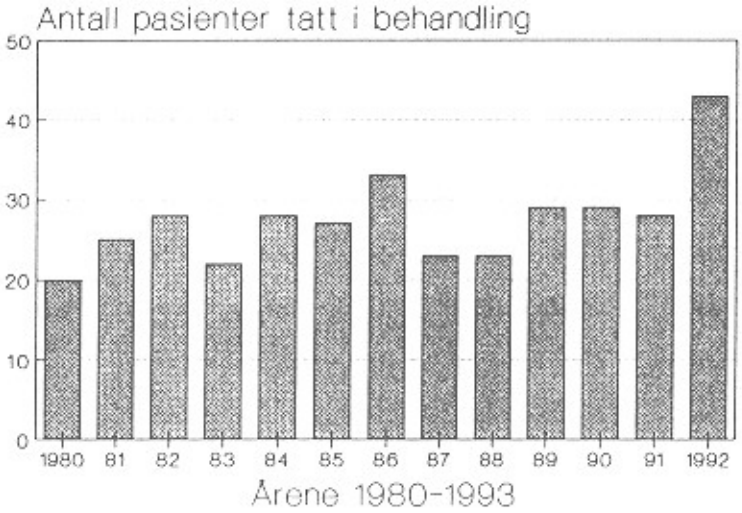
Forekomst av diabetes og uremi i Norge

Det tar 20-30 år fra diabetes debut til man eventuelt utvikler behandlingstrengende nyresvikt. Insidensen av diabetes tidlig på 60-tallet vil derfor være relevant for sammenlikning med insidensen av diabetisk nyresvikt i perioden 1980-1993.

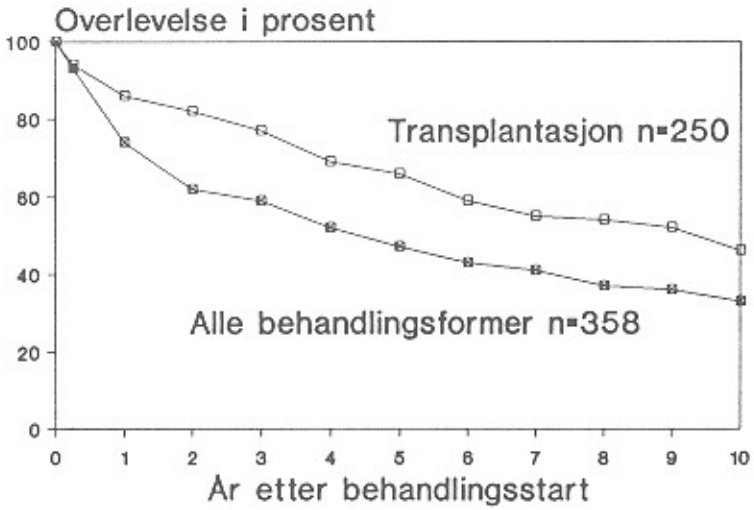
Man regner med at insidensen av type I diabetes hos pasienter under 40-50 år var ca 400 årlig på 60-tallet (Jervell J, personlig meddelelse). Dette er selvsagt tall forbundet med stor usikkerhet. Dersom forekomsten av diabetisk nyresykdom hos disse skulle være 40% som tidligere antatt (1,2), ville det tilsi at omkring 150 årlig vil komme i nyresvikt p.g.a sin diabetes. Det reelle tallet er imdlertid cirka 30 årlig, se nedenfor. Enten er det derfor færre som utvikler nyresvikt enn tidligere antatt, eller det er flere som dør av andre årsaker før de utvikler behandlingstrengende nyresvikt.

Det har ikke vært gjort systematisk registrering av nye tilfelle av diabetisk nyresykdom i Norge. Norsk uremiregister (lokalisert til Rikshospitalet) har imidlertid registrert alle pasienter som er tatt i nyresviktbehandling fra og med 1980. Denne registreringen er meget pålitelig og omfatter alle former for aktiv behandling, transplantasjon eller dialyse.

Figur 1 illustrerer antallet pasienter som år for annet er tatt i slik behandling de siste 13 år, i alt er det 358 pasienter, eller knapt 30 årlig. Tendensen er kanskje noe økende, men ikke mer enn for andre nyresykdommer. Man vet at det i tillegg er enkelte pasienter som har dødd av sin uremi uten at nyresviktbehandling er iverksatt. Dette utgjøres i hovedsak av pasienter hvor man på grunn



Figur 1. Denne figuren viser årlig forekomst av pasienter som er tatt i aktiv behandling for nyresvikt forårsaket av diabetes i Norge i tidsrommet 1980 til 1993. Totalantallet utgjør 358 pasienter.



Figur 2. Denne figuren viser den prosentvise aktuariske pasientoverlevelse etter oppstart av aktiv nyresviktbehandling i Norge fra 1980 - 1993. Øverste kurve viser overlevelse etter nyretransplantasjon hos 250 pasienter, nederste kurve viser en signifikant (P= 0.01) lavere overlevelse for hele gruppen av 358 pasienter som fikk aktiv behandling (dialyse eller transplantasjon), i samme tidsrom.

av høy alder eller alvorlig sykdom ikke har funnet at livsforlengende aktiv uremibehandling er indisert.

Nyreerstatningsbehandling ved kronisk nyresvikt, 1980-1993

Nyretransplantasjon har som nevnt vært behandlingsmål for de kroniske nyresyke i en årrekke- det gjelder også diabetikere. Målsettingen har primært vært predialytisk transplantasjon som innebærer at man får transplantert en nyre før man kommer så langt at kunstig nyre tas i bruk. Åtti av de ialt 358 pasientene (22%) ble tatt i behandling på denne måten. Imidlertid har langt flere blitt transplantert etter at dialysebehandling var startet slik at i alt 250 av de 358 (70%) før eller siden fikk utført nyretransplantasjon. Primært har det vært siktet mot transplantasjon med levende giver, omtrent halvparten av pasientene har fått nyre fra levende giver. Alternativt har nekronyretransplantasjon blitt tilbudt, de fleste får da også tilbud om samtidig transplantajon av bukspyttkjertel, såkalt kombinert transplantasjon (igangsatt kombinert program i 1983).

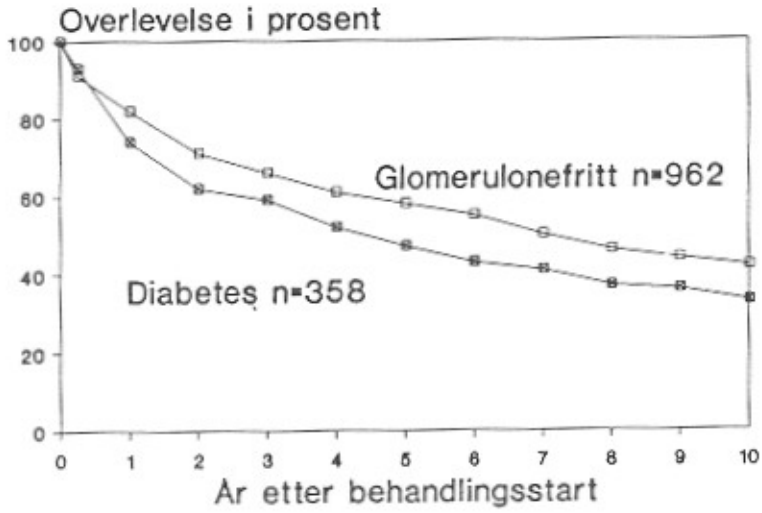
Figur 2 viser aktuarisk pasientoverlevelse etter nyretransplantasjon hos de 250 nyretransplanterte pasientene sammenliknet med hele gruppen av 358 pasienter som ble tatt i aktiv nyresviktbehandling (dialyse eller transplantasjon) i samme tidsrom. Overlevelsen for de transplanterte er 75% etter 5 år og snaut 50% etter 10 år og ligger

omkring 15% høyere enn for gruppen som helhet (P=0.01). Best er resultatene for diabetikere som får nyre fra levende giver og for de som får kombinert transplantasjon (data ikke vist). Av de som får kombinert transplantasjon er det etter partiell bukspyttkjerteltransplantasjon som ble anvendt frem til 1987, insulinfrihet hos omtrent 60% etter 5 år. Etter at man startet transplantasjon av hel kjertel ser det ut til at en høyere andel blir insulinfrie.

Dialyse er vanligste startbehandling ved diabetisk nyresvikt, 78% (278 av 358 pasienter) startet behandling på denne måten i Norge fra 1980 til 1993. Posedialyse (peritonealadialyse, oftest kontinuerlig eller CAPD) var førstegangsbehandling i 12% av tilfellene, 66% fikk hemodialyse som første behandling for nyresvikt.

Figur 3 viser overlevelse for alle 358 diabetikere som ble tatt i dialyse eller transplantert sammenliknet med de 962 pasientene som fikk tilsvarende behandling for kronisk glomerulonefritt i samme tidsrom. Overlevelsen er cirka 10% lavere for diabetikerne (P=0.01), etter 5 år er overlevelsen 50% for diabetikerne og 60% for glomerulonefrittpasientene. Etter 10 år er tallene henholdsvis 33% og 42%

Diabetikerne er dessuten gjennomgående 8 år yngre, 45 år mot 53 år i gjennomsnitt ved behandlingsstart.



Figur 3. Denne figuren viser den prosentvise aktuariske pasientoverlevelse etter oppstart av aktiv nyresviktbehandling i Norge fra 1980 - 1993. Øverste kurve viser overlevelse etter nyretransplantasjon av 962 pasienter med kronisk glomerulonefritt, nederste kurve viser cirka 10% lavere overlevelse (P= 0.01) for de 358 diabetrikere som fikk tilsvarende aktiv behandling i samme tidsrom.

Langtidsoppfølging og rehabilitering

I en etterundersøkelse av alle pasienter med diabetisk nyresvikt tatt i behandling fra 1980-1986 var 90 pasienter i live etter gjennomsnittsoppfølging på 6.2 år (range 4-10).

Av disse hadde 87 pasienter (97%) fungerende nyretransplantat mens bare 3 pasienter (3%) var i dialyse.

Av disse pasientene bodde 87 pasienter (97%) hjemme og langt de fleste (77%) uten behov for hjelp til daglige aktiviteter. Flertallet av pasientene var arbeidsføre (60%) og nær halvparten (47%) var i arbeid. Av 23 blinde pasienter (26%) hadde 18 mistet synet før transplantasjonen, det var følgelig bare 5 (6%) som hadde mistet synet etter oppstart av aktiv uremibehandling. Derimot måtte 15 utføre amputasjoner etter behandlingstart, hos 9 (10%) omfattet dette amputasjon over kneet (3).

Diskusjon

De norske registreringer fra 1980 til 1993 viser at ca 30 diabetikere tas i aktiv nyresviktbehandling årlig, mens nyretransplantasjoner utføres på ca 20 pasienter årlig.

Ut fra insidenstall av diabetes blant yngre på 60-tallet ville man forvente at omtrent 5 ganger så mange diabetikere ville utvikle nyresvikt enn det antallet som faktisk er behandlet forutsatt at omkring 40% av type I (insulinavhengige) diabetikere utvikler diabetisk nyresykdom (1,2).

En forklaring kan være at mange diabetikerne dør av hjerte/kar sykdommer før de utvikler terminal nyresvikt. Allerede når

nyresykdommen er etablert, ofte så mye som 10 år før nyresvikten er total foreligger retinopati og andre tegn på karskade og betydelig overdødelighet av hjerte/kar sykdom (14). Det er derfor svært sannsynlig at en del dør før det blir aktuelt med aktiv nyresviktbehandling. På den annen side er det etter hvert klart at metabolsk kontroll kan holde sykdommen i sjakk i tidlig fase (4-7) og det har lenge vært kjent at blodtrykkskontroll bremser sykdomsutviklingen (8,9), dette synes i særlig grad å gjelde ACE-hemmere (10-13). Dette kan også ha redusert tilgangen av diabetikere med behandlingstrengende nyresvikt i 80-og 90 årene. I alle fall er antallet pasienter med diabetisk nyresvikt lavt i Norge og i Europa i forhold til USA og Asia. I USA utgjør diabetikere 30 % av nyresviktpasientene (15), i Norge drøyt 15% (30 av ca. 200 årlig). Denne forskjellen utgjøres i alt vesentlig av type II diabetikere som er flest i antall i USA og Asia mens det hos oss er en sjelden årsak til kronisk nyresvikt. Dette kan ha sammenheng med både genetisk disposisjon og livsstilsfaktorer. Det er imidlertid et tankekors at man ikke finner type II diabetikere som årsak til nyresvikt i Norge fordi sykdommen også her er betydelig hyppigere enn type I diabetes. Dette gir sterk mistanke om en svær overdødelighet blant type II diabetikere i Norge og kan indikere at disse pasientenes helseproblemer har vært undervurdert.

Pasientoverlevelsen er ca 10% lavere for diabetikere enn for pasienter med kronisk glomerulonefritt som tas i aktiv nyresviktbehandling med dialyse eller transplantasjon til tross for at diabetikerne gjennomgående er yngre. Det er sannsynlig at dette skyldes en økt forekomst av hjerte/kar sykdommer. Pasientoverlevelsen for nyretransplanterte diabetikere er 10% høyere enn for pasienter gruppen som tas i behandling som helhet (dialyse + transplantasjon). Dette kan forklares ut fra seleksjon. Man har forsøkt å transplantere flest mulig, de som ikke har blitt transplantert har ofte forblitt i dialyse fordi de har vært i for dårlig helsetilstand til å kunne gjennomføre transplantasjonen. Ofte har de kardial sykdom eller forandringer i de store kar som ikke kan korrigeres kirurgisk, eventuelt sekvele etter cerebralt insult. Det er derfor ikke overraskende at disse har høyere mortalitet enn de som transplanteres. I tillegg er flertallet primært tatt i dialysebehandling og noen dør før planlagt transplantasjon kan gjennomføres. Våre data gir derfor ikke belegg for å si at transplantasjon forlenger livet mer enn dialysebehandling. Det er imidlertid klart at det ligger en økonomisk besparelse i det å transplantere pasientene (15). I tillegg er det rimelig å reise spørsmål om livskvaliteten. Det har vært vist generelt at transplanterte har en bedre livskvalitet enn dialysepasienter (15). Vår undersøkelse av en subpopulasjon av transplanterte diabetikere viste også en god rehabilitering og rimelig god livskvalitet. Det synes derfor ut fra både helsemessige, kvalitetsmessige og samfunnsøkonomiske betraktinger å være riktig å fortsette med en aktiv transplantasjonsvirksomhet for diabetikere med behandlingstrengende kronisk nyresvikt. Man vil tilstrebe en høyere andel predialytisk transplanterte, og man bør dessuten øke bruken av posedialyse på bekostning av hemodialyse for å bedre behandlingskvaliteten for gruppen som helhet.

Referanser

1) Lundbæk K. Long term diabetes. The clinical picture in insulin dependent diabetes mellitus of 15-25 years duration with a follow-up of regional series of cases. Copenhagen, Munksgaard, 1953.

2) Andersen AR, Sandahl Christiansen J, Andersen JK, Kreiner S, Deckert T. Diabetic nephropathy in type 1 (insulin-dependent) diabetes: An epidemiological study. Diabetologia 1983; 25:496-501.

3) Fauchald P, Albrechtsen D, Leivestad T, Brekke IB, Holdaas H, Berg KJ. An active transplantation program in diabetic nephropathy- survival and rehabilitation. Abstr. XII.th Congress Int Soc Nephrol 1993: 415.

4) Dahl-Jørgensen K, Hanssen KF, Kierulf P, Bjøro T, Sandvik L, Aagenes Ø. Reduction of urinary albumin excretion after 4 years of continuous subcutaneous insulin infusion in insulin-dependent diabetes mellitus. The Oslo Study. Acta Endocrino-

logica 1988: 117: 19-25.

5) Bangstad HJ, Østerby R, Dahl-Jørgensen K, Berg KJ, Hartmann A, Hanssen KF. Improvement of blood glucose control retards the progression of morphologiacal changes in early diabetic nephropathy. Diabetologia, in press 1994.

6) Reichard P, Nilsson BY, Rosenqvist U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. New Engl J Med, 1993;

7) The Diabetes Control and Complication Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complication in insulin-dependent diabetes mellitus. New Engl J Med 1993; 329:977-986.

8) Mogensen CE. Long term antihypertensive treatment inhibits progression of diabetic nephropathy. Br Med J 1982; 285: 685-688.

9) Parving HH, Andersen AR, Smidt UM , Hommel E, Mathiesen ER, Svendsen PA. Effect of antihypertensive treatment on kidney function in diabetic nephropathy. Br Med J 1987; 294:1443-1447.

10) Björck S, Mulec H, Johnsen SA, Norden G, Aurell M. Renal protective effect of enalapril in diabetic nephropathy. Br Med J 1992; 304: 339-343.

11) Holdaas H, Hartmann A, Lien MG, Nilsen L, Jervell J, Fauchald P, Endresen L, Djøseland O, Berg KJ. Contrasting effects of lisinopril and nifedipine on tubular transport functions in insulin dependent diabetics with nephropathy. J of Int Med 1991; 229: 163-170.

12) Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD, for the Collaborative Study Group. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. New Engl J Med 1993; 329:1456-1462.

13) Viberti G, Mogensen CE, Groop LC, Pauls JF for the European Microalbuminuria Captopril Study Group. Effect of captopril on progression to clinical proteinuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. JAMA 1994; 271:275-279.

14) Borch-Johnsen K, Andersen PK, Deckert T. The effect of proteinuria on relative mortality in type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetologia 1985; 28: 590-596.

15) Eggers PW. Effect of transplantation on the medicare end-stage renal disease program. New Engl J Med, 1988; 318:223-229.

Acknowledgement

Vi takker overlege dr. med. Torbjørn Leivestad ved Institutt for Transplantasjonsimmunologi for hjelp med fremskaffelse av data fra uremiregisteret.

AKUTTE KOMPLIKASJONER HOS BARN MED DIABETES MELLITUS - EPIDEMIOLOGISKE ASPEKTER

Marit Bjørgaas

Marit Bjørgaas
kst. overlege
Avdeling for klinisk kjemi
Regionsykehuset i Trondheim
7006 Trondheim

Sammendrag
Forekomsten av alvorlig hypoglykemi hos barn med diabetes mellitus er vanskelig å fastslå med sikkerhet. Når bare episoder med kramper, bevissthetstap eller sykehusinnleggelse blir inkludert, viser ulike studier en insidens på mellom fire og 27 episoder per 100 pasientår. I en tredjedel av episodene er det ingen sikker utløsende årsak.

Intensiv insulinbehandling og lav HbA_{1c} er sikre risikofaktorer for alvorlig hypoglykemi. Det er ikke funnet noen entydig sammenheng mellom bruk av humaninsulin og forekomst av alvorlig hypoglykemi.

Unge pasienter har større risiko for ketoacidose enn eldre pasienter, og tenåringer er en høyrisikogruppe. Bruk av insulinpumpe øker sannsynligvis denne risikoen.

Det er vist at sosiale og familiære forhold har stor betydning for forekomsten av akutte komplikasjoner hos barn med diabetes. Ved bedre opplæring og nøye oppfølging av de barna som har høyest risiko, kan morbiditeten sannsynligvis reduseres.

Bjørgaas M. **Acute complications in children with diabetes mellitus - epidemiological aspects**. Nor J Epidemiol 1994; 4: 51-55

English summary :
The incidence of serious hypoglycemia in children with diabetes mellitus is difficult to ascertain. The reported incidence of episodes leading to convulsions, unconsciousness or hospitalization varies from four to 27 episodes per 100 patient-years. Approximately one third of the episodes are inexplicable.

Intensive insulin treatment and a low HbA_{1c} are risk factors for severe hypoglycemia. There is no unequivocal association between the use of human insulin and the incidence of severe hypoglycemia.

Young patients with diabetes run a greater risk of ketoacidosis than older patients, and teenagers seem to have a particularly high risk. The use of insulin pump probably increases this risk.

Social and familiar conditions also have an impact on the frequency of acute complications in children with diabetes. The morbidity may probably be reduced by better education and follow-up of the high-risk children.

Innledning

Norge er ett av landene med høyest forekomst av diabetes hos barn med en årlig insidens av nyoppdaget diabetes på 21 per 100 000 per år i aldersgruppen 0-14 år (1). Dette tilsvarer i underkant av 175 nye tilfeller per år. Behandlingen består av insulinsubstitusjon og kostveiledning, og pasientenes egenomsorg er av avgjørende betydning for hvordan sykdommen utvikler seg. Opplæring av pasient og familie er svært viktig. Behandling av barn og ungdom med diabetes er en stor utfordring for helsevesenet.

Behandlings- og kontrollmulighetene ved diabetes har endret seg mye de senere tiår med introduksjon av insulinpenner til flerinjeksjonsbehandling, utstyr til egenkontroll av blodsukkeret og bruk av HbA_{1c} som et mål for blodsukkerkontroll over tid. Terapeutisk målsetting er nær normal HbA_{1c} fordi det med sikkerhet reduserer faren for senkomplikasjoner (2). God metabolsk kontroll fører sannsynligvis til hyppigere forekomst av alvorlig hypoglykemi. Bruk av insulinpumpe innebærer videre en mulig øket risiko for diabetisk ketoacidose (3,4).

Hypoglykemi

Forekomst

Forekomsten av biokjemisk og mild symptomatisk hypoglykemi er vanskelig å fastslå fordi disse episodene ikke blir registrert av pasienten, eller blir raskt glemt. Den registrerte forekomsten av alvorlig hypoglykemi er avhengig av hvor vidt bare episoder som medfører kramper og bevissthetstap, blir inkludert, eller

om man også inkluderer episoder der pasienten må ha hjelp av en annen person for å få i seg mat eller drikke. I mange studier av hypoglykemi hos barn blir de sistnevnte episodene inkludert.

Få av hypoglykemiepisodene fører til sykehusinnleggelse, og man må regne med at mange diabetikere glemmer selv relativt alvorlige episoder. I retrospektive studier basert på pasientopplysninger blir forekomsten sannsynligvis underestimert. Det er mulig dette ikke er tilfelle når foreldre rapporterer barns hypoglykemiepisoder.

Når en diabetiker får hypoglykemisymptomer utenfor sykehus, måles ofte ikke blodsukkeret fordi man prioriterer å få gitt pasienten karbohydrat, eller sette glukagon intramuskulært. Hvis pasienten da raskt blir bedre, kan man anta at det har dreid seg om en hypoglykemiepisode. En helt sikker diagnose får man imidlertid bare hvis det først blir målt et lavt blodsukker. Dette er også en usikkerhetsfaktor ved registering av forekomsten.

Ulike studier har vist varierende forekomst av alvorlig hypoglykemi hos barn med diabetes. Årsaken til dette kan være metodeproblemer som skissert ovenfor, men kan også skyldes reell forskjell i forekomsten ved ulike behandlingssentra eller over tid, eller forskjellig alderssammensetning av pasientgruppene.

Haakens og Hanssen (5) fant i 1988 at 29 av 52 barn (56%) som var deltagere på Norges Diabetesforbunds helsekurs, hadde hatt minst én alvorlig hypoglykemiepisode, mens 12 barn (23%) hadde hatt mer enn tre slike episoder i løpet av den tiden de hadde hatt diabetes. I denne undersøkelsen inkluderte man alle episoder som ble oppfattet som føling eller insulinsjokk av barnet selv eller av omgivelsene, og ikke bare episoder som medførte bevissthetstap eller kramper.

I en ettårs prospektiv studie fra 1989 fant Bergada et al (6) at 24 av 350 barn (6,8%) hadde hatt til sammen 25 episoder med alvorlig hypoglykemi med kramper eller bevissthetstap i studieperioden. Dette tilsvarer sju episoder per 100 pasientår.
Disse barna var i alderen 1,5 til 18 år og utgjorde hele populasjonen av barn med diabetes som gikk til kontroll ved barneklinikken i Montreal.
Åman et al (7) fant i en svensk studie fra 1989 at 16 av 92 barn (17%) med diabetes hadde hadde hatt minst en hypoglykemiepisode med bevissthetstap og kramper i løpet av ett år. Inkludert i denne undersøkelsen var 82% av alle barna mellom sju og 18 år som hadde hatt diabetes mer enn ett år og som gikk til kontroll ved deres poliklinikk. De barna som ikke ville delta i undersøkelsen skilte seg ikke fra dem som deltok mht. kjønn, alder, diabetesvarighet, HbA_{1c}, insulindose eller antall injeksjoner per dag.
I denne undersøkelsen var det 25 hypoglykemi-episoder som medførte sykehusinnleggelse, og dette tilsvarer 27 sykehusinnleggelser per 100 pasientår. I tillegg hadde 41 av 92 barn (44%) hatt en hypoglykemiepisode der de måtte ha hjelp av andre for å få i seg mat.

Det er nylig gjennomført en undersøkelse av forekomsten av akutte komplikasjoner hos 66 av 73 barn med diabetes mellitus i Sør-Trøndelag (8). I denne undersøkelsen var det fem sykehusinnleggelser på grunn av hypoglykemi i løpet av ett år, hvilket tilsvarer 7,6 sykehusinnleggelser per 100 pasientår. I en samtidig undersøkelse av den voksne diabetespopulasjonen ved medisinsk poliklinikk, Haukeland sykehus ble det funnet fire sykehusinnleggelser per 100 pasientår på grunn av hypoglykemi i hele materialet, og ingen forskjell i innleggelsesfrekvens mellom den intensivt og den konvensjonelt behandlede pasientgruppen (9). Imidlertid var antall ikke-sykehustrengende hypoglykemiepisoder hyppigere blant pasientene med intensiv insulinbehandling, dvs mer enn to insulininjeksjoner per døgn.

Årsaksforhold og risikofaktorer

Hypoglykemi hos diabetikere skyldes alltid et relativt eller absolutt overskudd av insulin.
Pasienten kan ved et uhell, eller bevisst, ha tatt for mye insulin, eller spist for lite. Mye fysisk aktivitet kan også være medvirkende årsak til hypoglykemiepisoder.
Undersøkelser viser at rundt en tredjedel av hypoglykemiepiso-

dene ikke har noen sikker forklaring (10). Endret absorbsjon av insulin på grunn av infiltrater på injeksjonsstedet eller høy temperatur i omgivelsene kan være årsaken til slike episoder, og høye antistofftiter mot insulin kan også spille en rolle.

I løpet av 1980-årene gikk de fleste diabetespasienter over fra svineinsulin til humaninsulin. De senere år har enkelte studier rapportert økt forekomst av alvorlig hypoglykemi og svekkelse av varselsymptomene ved overgang fra svineinsulin til humaninsulin (11,12), mens andre undersøkelser ikke har bekreftet dette (13,14).
Overgangen til humaninsulin har skjedd i samme tidsrom som omstilling til flerinjeksjonsbehandling hos mange diabetespasienter. Selv om det er diskusjon om hvor vidt intensiv insulinbehandling nødvendigvis øker forekomsten av alvorlig hypoglykemi, er det liten tvil om at det er en risikofaktor. Den nylig avsluttede amerikanske undersøkelsen Diabetes Control and Complication Trial identifiserte intensiv insulinbehandling samt lav HbA_{1c} som risikofaktorer for alvorlig hypoglykemi, og det ble videre funnet at risikoen økte med 31% for hver prosent fall i HbA_{1c} (15).

Egger et al (16) fant i en prospektiv studie fra 1981 til 1988 at den årlige forekomsten av hypoglykemisk koma hos barn med diabetes økte fra 4,4 episoder til 7,4 episoder per 100 pasientår fra den første til den siste fireårsperioden. Samtidig ble behandlingen intensivert, med gjennomsnittlig flere insulininjeksjoner per dag og en lavere gjennomsnittlig HbA_{1c}.

I andre undersøkelser av barn med diabetes er det også funnet at høy insulindose, tidligere hypoglykemianfall samt lang diabetesvarighet er risikofaktorer for alvorlig hypoglykemi.
Både i undersøkelsen fra Sør-Trøndelag og i undersøkelser fra andre land (17,18) er det påvist at ustabile sosiale forhold har negativ innvirkning på diabetesreguleringen hos barn og øker forekomsten av akutte komplikasjoner.

Alvorlig hyperglykemi og ketoacidose

De fleste barn og ungdommer med diabetes opplever at blodsukkeret av og til er betydelig forhøyet uten at dette får akutte konsekvenser. Hvis insulindepotet er lite, kan en slik tilstand imidlertid utvikle seg til diabetisk ketoacidose og koma. Ubehandlet er en slik tilstand livstruende. Joner og Patrick (19) har nylig publisert en undersøkelse av mortaliteten blant de norske barna under 14 år som fikk diabetes i tidsrommet 1.1. 1973 til 31.12.1982. Denne kohorten var på totalt 1908 barn, og det ble funnet at fire av totalt 20 dødsfall i kohorten skyldtes diabeteskoma. Tilsvarende mortalitet på grunn av diabeteskoma er funnet i en samtidig svensk undersøkelse (20).

Forekomst og risikofaktorer

Det foreligger få epidemiologiske data fra Skandinavia angående forekomsten av alvorlig hyperglykemi og diabetisk ketoacidose hos barn. I en australsk undersøkelse fra 1989 ble 5,5% av alle diabetikere i alderen 0-19 år reinnlagt pga. hyperglykemi eller ketoacodose i en toårsperiode (21). Både den og andre undersøkelser (22,23) har vist at tenåringer har størst risiko for slike reinnleggelser. Dette kan delvis forklares av den hormonelt betingede insulinresisstens i puberteten (22), men psykososiale forhold spiller også utvilsomt en rolle.

Det er også betydelig ketoacidosetendens blant diabetikere i aldersgruppen 0-5 år (24,25), og samlet har unge diabetikere fem til ti ganger så stor risiko for ketoacidose som eldre diabetikere (26).

I undersøkelsen fra Sør-Trøndelag var det ti innleggelser på grunn av hyperglykemi eller ketoacidose i ettårsperioden. Dette tilsvarer 15 sykehusinnleggelser per 100 pasientår. Ved Haukeland sykehus fant man ti innleggelser på grunn av hyperglykemi eller ketoacidose per 100 pasientår i den intensivt behandlede gruppen og 12 innleggelser per 100 pasientår i den konvensjonelt behandlede gruppen.

Akutt infeksjonssykdom er ofte utløsende årsak til alvorlig hyperglykemi og ketoacidose. Årsaken kan også være at pasienten har utelatt å ta insulininjeksjoner, eller har manipulert med dosen, og hos insulinpumpebrukere kan teknisk svikt av

pumpen eller lokale abscesser på injeksjonsstedet være årsaken på grunn av lite subkutant insulindepot. Dette har vært et argument mot bruk av insulinpumpe hos barn.

Med dagens behandlings- og kontrollmuligheter burde reinnleggelser på grunn av hyperglykemi eller ketoacidose kunne unngås. Flere undersøkelser viser at antallet slike reinnleggelser reduseres når behandlingstilbudet blir utvidet med større vekt på opplæring av pasienten og psykologisk støtte (17,18,26).

Konklusjon

På grunn av usikkerhet ved registreringen kan man ikke med sikkerhet fastslå om insidensen av alvorlig hypoglykemi og alvorlig hyperglykemi hos barn med diabetes mellitus har økt eller avtatt de senere tiår. Det synes imidlertid klart at intensiv insulinbehandling medfører en økt risiko for alvorlig hypoglykemi, og det er også sannsynlig at bruk av insulinpumpe medfører økt risiko for diabetisk ketoacidose. Barn med vanskelige eller ustabile sosiale forhold har økt risiko både for alvorlig hypoglykemi og alvorlig hyperglykemi.

Ved god opplæring og nøye oppfølging av høyrisikopasientene kan morbiditeten sannsynligvis reduseres, noe som også vil være kostnadssparende for samfunnet.

Referanser

1. Joner G. The epidemiology of insulin-dependent diabetes mellitus in Norway. Doktoravhandling. Det medisinske fakultet, Universitetet i Bergen og Aker Diabetesforskningssenter, Universitetet i Oslo, 1982.

2. Hanssen KF, Dahl-Jørgensen K, Brinchmann-Hansen O. Blodglukosenivået betyr alt. Tidsskr Nor Lægeforen 1993; 113: 2890-91.

3. Chantelau E, Spraul M, Muhlhauser I, Gause R, Berger M. Long-term safety, efficacy and side-effects of continuous subcutaneous insulin infusion treatment for Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus : a one centre experience. Diabetologia 1989; 32: 421-6.

4. Mecklenburg RS, Guinn TS, Sannar CA, Blumenstein BA. Malfunction of continuous subcutaneous insulin infusion systems: a one-year prospective study of 127 patients. Diabetes Care 1986; 9: 351-55.

5. Haakens K, Hanssen KF. Hypoglykemi hos barn med diabetes mellitus. Tidsskr Nor Lægeforen 1988; 108: 2000-3.

6. Bergada I, Suissa S, Dufresne J, Schiffrin A. Severe hypoglycemia in IDDM children. Diabetes Care 1989; 12: 239-44.

7. Åman J,Karlsson I,Wranne L. Symptomatic hypoglycemia in childhood diabetes: a population-based questionnaire study. Diabetic Medicine 1989; 6: 257-61.

8. Bjørgaas M, Stene G, Haugen S, Hæreid PE, Vik T. Insidensen av akutte komplikasjoner hos barn med diabetes mellitus. Akseptert for publisering i Tidsskr Nor Lægeforen 1994; 114 :0000-00.

9. Pettersen K, Aanderud S. Diabetespopulasjonen ved medisinsk poliklinikk, Haukeland sykehus. Abstrakt fra Diabetesforskningskonferansen i Bergen, oktober 1993.

10. Frier BM,Fisher BM. Hypoglycemia and Diabetes : Clinical and physiological aspects. Edward Arnold forlag 1993: 183-4.

11. Egger M, Davey Smith G, Teuscher AU, Teuscher A. Influence of human insulin on symptoms and awareness of hypoglycemia: A randomized double blind crossover trial. Br Med J 1991; 303: 622-26.

12. Teuscher A, Berger WB. Hypoglycemia unawareness in diabetics transferred from beef/porcine insulin to human insulin. Lancet 1987; II: 382-5.

13. Muhlhauser I,Heinemann L,Frittsche E,von Lennep K,Berger M. Hypoglycemic symptoms and frequency of severe hypoglycemia in patients treated with human and animal insulin preparations. Diabetes Care 1991; 14:745-9.

14. Gorden P. Human insulin and hypoglycemia. New Engl J Med 1990; 322: 1007-1008.

15. DCCT Research Group. Epidemiology of severe hypoglycemia in the Diabetes Control and Complication Trial. Am J Med 1991;90:450-90.

16. Egger M, Gschwend S, Davey-Smith G, Zuppinger K. Increasing incidence of hypoglycemic coma in children with IDDM. Diabetes Care 1991; 14: 1001-5.

17. Glasgow AM,Weissberg-Benchell J,Tynan WD,Epstein SF, Driscoll C, Turek J, Beliveau E. Readmissions of children with diabetes mellitus to a children's hospital. Pediatrics 1991;88:98-104.

18. Drozda DJ, Dawson WA, Long DJ, Freson LS, Sperling MA. Assessment of the effect of a comprehensive diabetes management program on hospital admission rates of children with diabetes mellitus. Diabetes Educ 1990;383-93.

19. Joner G, Patrick S. The mortality of children with type I (insulin-dependent) diabetes mellitus in Norway, 1973-1988. Diabetologia 1991;34:29-32.

20. Sartor G,Nystrøm L, Dahlquist G. The Swedish childhood diabetes study : a sevenfold decrease in short-term mortality? Diabetic Med 1991; 8:18-21.

21. Sutton DL,Greenacre P,Howard NJ,CowellCT,Silink M. Patterns of hospitalisations in a paediatric diabetic clinic in Sydney. Diabetes Res Clin Pract 1989;7:271-6.

22. Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, Lauritanio AA, Tamborlane W. Impaired insulin action in puberty. A contributing factor to poor diabetic control in adolescents with diabetes. N Engl J Med 1986; 315: 215-9.

23. Blackett PR, Lera T, Garnicka A, Schaefer GB, Domek D, Parker M. Diabetic ketoacidosis at the Children's Hospital of Oklahoma: a review on presentation and management. J Okla State Med Assoc 1990;83:594-601.

24. Mjellem N, Schirmer L, Søvik O. Diabetes mellitus hos barn under to år. Tidsskr Nor Lægeforen 1991;111:2547-8.

25. Berne C. Diabeteskoma - en onødig død. Nordisk Medicin 1992; 107: 213-4.

26. Golden MP, Herrold AJ, Orr DP and BA. An approach to prevention of recurrent diabetic ketoacidosis in the pediatric population. J Pediatr 1985; 107:195-200.

PLUTSELIG UVENTET DØD HOS DIABETIKERE UNDER 40 ÅR

Hrafnkell Thordarson

Hrafnkell Thordarson
Haukeland sykehus
Medisinsk avdeling
5021 Bergen

Undersøkelsens primære mål var å kartlegge forekomsten av plutselig uventet død hos yngre insulin-krevende diabetikere. Det ble derfor gjort landsomfattende undersøkelse av mortaliteten blant norske diabetikre 0-40 år. Man valgte å se på 10-års perioden 1981-1990, fordi det i denne perioden skjedde viktige endringer i diabetes-behandlingen, med introduksjon av humant insulin og intensivert insulinbehandling. Opplysninger om dødsfall ble innhentet fra Statistisk Sentralbyrå på basis av dødsattestene. Supplerende opplysninger ble innhentet fra Rikstrygdeverket og ved henvendelse til sykehusenes medisinske, pediatriske og patologiske avdelinger. Videre ble det for Hordaland fylke gjort omfattende søk etter pasienter med diabetes mellitus uner 40 år og dødsfall blant disse. I den nevnte 10-års periode ble det for diabetikere 0-40 år registrert ialt 243 dødsfall. Mortaliteten i denne pasientgruppe så ikke ut til å endre seg i gjennom undersøkelsesperioden. De viktigste dødsårsaker var hjertekarsykdom, ikke-diabetesrelaterte tilstander og ketoacidosis. ellers ble det registrert dødsfall av senkomplikesjoner, suicid, alkohomisbruk, og hypoglykemisk hjerneskade. I en del tilfeller var det ikke mulig i ettertid å danne seg noen mening om dødsårsaken. Hos seksten av 40 pasienter som ble funnet død i sengen inntrådte dødsfallet plutselig og uventet. Av disse (10 menn og 6 kvinner) brukte de fleste mangeinjeksjons-behandling med insulin. I 12 av 6 tilfeller forelå det opplysninger om hyppige episoder med hypoglykmi, til dels med bevissetløshet. Tolv av de 16 dødsfellene inntraff i årene 1988, 1989 og 1990. Obduksjon, foretatt i 12 tilfeller, ga ingen forklaring på dødens inntreden. Anamnestiske opplysninger tyder på at hypoglykemi har bidratt til eller forårsaket. Rapporten understreker betydning av at yngre insulinkrevende diabetikere får adekvat opplæring om insulindosering, og informasjon om forebyggelse og behandling av hypoglykemi. Det bør etableres et nettverk for tilsyn av og kontakt med enslige diabetikere. Diabetikere med spesielle hypoglykemiproblemer bør ikke bo alene.

International Congress on Prevention of Atherosclerosis in Childhood,

17. - 19. oktober 1994, Budapest, Ungarn.

Nærmere opplysninger: Congress Bureau MOTESZ
P.O. Box 145, Budapest H-1143
Colombus u. 11. Hungary

DØDELIGHET BLANT DIABETIKERE I NORD - TRØNDELAG 1984 - 90 I RELASJON TIL FORVENTET DØDELIGHET

Øystein Krüger, Kristian Midthjell, Jostein Holmen, Aage Tverdal

Øystein Krüger
Universitetet i Trondheim
Institutt for
samfunnsmedisinske fag
Medisinsk Teknisk Senter
7005 Trondheim

Samfunnsmedisinsk forskningssenter (Folkehelsa)
Neptunvn. 1
7650 Verdal

Kristian Midthjell
Jostein Holmen
Samfunnsmedisinsk forskningssenter (Folkehelsa)
Neptunvn. 1
7650 Verdal

Aage Tverdal
Statens helseundersøkelser
Pb 8155 Dep
0033 Oslo

Sammendrag

Dette er en studie av dødelighet blant i alt 2 626 selvrapporterte og nyoppdagede diabetikere (alder ≥ 20 år) ved Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag 1984-86. Disse ble fulgt ut 1990. Opplysning om vitalstatus og underliggende dødsårsak ble etablert gjennom kobling til den kumulerte dødefilen fra Statistisk Sentralbyrå. I alt 436 (36,9%) av alle menn og 548 (37,9%) av alle kvinner døde i løpet av oppfølgingstiden. Gjennomsnittsalder ved død var for menn 77,6 år (min 44 år, maks 98 år) og for kvinner 79,8 år (min 45 år, maks 103 år). Standardized Mortality Ratio (SMR) ble beregnet, og med Norge som standard var det overdødelighet blant diabetikere for død uansett årsak med SMR for menn 1,4, for kvinner 1,7. SMR for hjerteinfarkt var for menn 1,9, for kvinner 2,7. For hjerneslag var SMR for menn 1,6, for kvinner 1,8. For all kreft samlet var det overdødelighet hos kvinner, med SMR=1,4, mens det ikke forelå overdødelighet av kreft hos menn. Med unntak av kreft, var overdødeligheten generelt større i aldersgruppen (alder ved død) under 70 år enn hos diabetikere ≥ 70 år. Studien tyder på at den relative overdødelighet blant diabetikere er blitt redusert i løpet av de siste 30 år.

Krüger Ø, Midthjell K, Holmen J, Tverdal A. **Mortality among diabetics in Nord-Trøndelag 1984-90 in relation to expected mortality.** Nor J Epidemiol 1994; 4; 57-62

English summary

We have examined mortality among 2 626 diabetics (age ≥20 years) identified at the Nord-Trøndelag Health Survey during 1984-86. The cohort consisted of 1 180 men and 1 466 women, and a total of 384 was identified as new diabetics during the Health Survey, according to WHO criteria of 1980. The mortality study does not distinguish between insulin-dependent (IDDM) and non-insulin dependent (NDDM) types. Mortality follow-up was made possible by linkage to the official mortality data base of Norway. The follow-up period was from screening up to, and including 1990. By the end of follow-up 436 (36.9%) of the diabetic men and 548 (37.9%) of the women had died. Mean age at death was 77.6 years among men (range 44 years to 98 years) and 79.8 years among women (range 45 to 103 years). Standardized Mortality Ratio (SMR) for all causes combined and for main causes of death was estimated. With Norway as reference, the all-cause SMR was 1.4 for men and 1.7 for women. SMR for ischaemic heart disease was 1.9 for men and 2.7 for women. SMR for stroke was 1.6 for men and 1.8 for women. For all cancers combined an excess mortality was shown for women, with an SMR of 1.4. With the exception of cancer, the relative mortality excess among diabetics was generally higher in the at age-group <70 years (age at death) than ≥ 70 years. The study indicates that the relative mortality excess among diabetics have diminished during the last 3-4 decades.

Siktemålet ved moderne behandling av diabetes mellitus er å forebygge komplikasjoner, sikre livskvaliteteten og redusere overdødelighet. Det er imidlertid få norske befolkningsbaserte studier som beskriver dødeligheten hos diabetikerene. Westlunds studie av dødelighetsforholdene for diabetikere fra 1969 var basert på et sykehusmateriale fra Oslo (1). Han fulgte pasienter som i perioden 1925 til 1955 hadde vært innlagt ved barneavdelinger og medisinske avdelinger ved sykehusene i Oslo og hadde registrert diagnosen diabetes mellitus i

journalen. Pasientene ble fulgt ut 1961. Siden har Joner & Patrick studert dødelighet hos unge type I (IDDM) diabetikere (2). Resultatene fra disse to studiene har bekreftet funnene fra en rekke internasjonale undersøkelser: til dels betydelig overdødelighet hos diabetikere.

Den tallmessig viktigste dødsårsaksgruppe blant diabetikere er hjerte-karsykdommer. Njølstad gir annet sted i dette nr. av Norsk Epidemiologi en gjennomgang av ulike internasjonale studier om hjerte-karsykdom hos diabetikere (3).

Med framskrittene i diabetesomsorgen har det imidlertid vært svært viktig å påvise om dødeligheten blant diabetikere har endret seg i Norge i løpet av de siste ti-år siden Westlund gjorde opp sitt materiale på 1960-tallet.

I denne studien har vi, med utgangspunkt i Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag 1984-86, studert dødeligheten hos kjente og nyoppdagede diabetikere i Nord-Trøndelag i perioden 1984-90.

Materiale og metode

Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag 1984-86 henvendte seg til alle personer i fylket som var 20 år eller eldre. Undersøkelsen fokuserte i første rekke på høyt blodtrykk, diabetes mellitus, livskvalitet og kroniske lungesykdommer. Data ble primært innhentet ved hjelp av spørreskjema, samt ved målinger av høyde, vekt, blodtrykk, puls og ikke-fastende, blodsukker (hos ikke-diabetikere ≥ 40 år). Metodene er beskrevet i detalj annet sted (4).

I alt 87 285 personer var med på den opprinnelige innkallingsfilen. Ved undersøkelsen var 85 100 å betrakte som basispopulasjon. De resterende 2 185 var enten døde før undersøkelsen, bosatt i et annet fylke, hadde ukjent adresse, eller var under 20 år (5). Av 85 100 besvarte 76 885 (90,3%) spørsmålet om diabetes i det tilsendte spørreskjemaet: Har du eller har du hatt en eller flere av følgende sykdommer?.....*Sukkersyke (Ja/Nei)*.

Av alle ≥ 40 år ble ikke-fastende blodprøve for bestemmelse av blodsukker tatt av 44 867 (84,7%). Alle med ikke-fastende blodsukker ≥ 8,0 mmol/l ble undersøkt med fastende prøve få dager etter helseundersøkelsen. Dersom fastende blodsukker da var ≥ 7,0 mmol/l, ble det utført glukosebelastning. De av disse som hadde blodsukker-verdi ≥11,0 mmol/l 2 timer etter belastning, ble klassifisert som nyoppdagede diabetikere. Denne definisjonen var i tråd med WHO-kriteriene av 1980, som var gjeldende på den tid helseundersøkelsen fant sted. Diabetikerkohorten som ble fulgt opp m.t.p. dødelighet bestod således av 2 626 personer, hvorav 384 var nyoppdaget ved screening.

Alders- og kjønnsfordeling i diabetikerkohorten vises i tabell 1. Her er også angitt hvor stor andel av diabetikerene som oppgave å bruke insulin på screeningtidspunktet. Vi mangler imidlertid svar på spøsmålet om insulinbruk fra 19,5% av menn i diabetikerkohorten og fra 8,4% av kvinnene. Disse ubesvarte blir således i tabell 1 å betrakte som ikke-insulinbrukere.

Tabell 1. Kjønns- og aldersfordeling blant kjente og nyoppdagede diabetikere ved Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag 1984-86, samt prosentandel som oppgav å bruke insulin ved tidspunktet for Helseundersøkelsen.

	Menn			Kvinner		
Alder (år)	Antall	(%)	Bruker insulin (%)	Antall	(%)	Bruker insulin (%)
20 - 29	30	(3,0)	63,3	13	(0,9)	53,8
30 - 39	40	(3,4)	60,0	32	(2,2)	46,9
40 - 49	71	(6,0)	28,2	51	(3,5)	31,4
50 - 59	151	(12,8)	15,9	130	(9,0)	21,5
60 - 69	322	(27,3)	12,1	347	(24,0)	12,4
70 - 79	359	(30,4)	7,2	547	(37,8)	11,5
80 - 89	179	(15,2)	2,8	284	(19,6)	4,9
90 +	28	(2,4)	0,0	42	(2,9)	7,1
Alle	1 180	(100,0)	13,3	1 446	(100,0)	13,1

Dødelighet

Oppfølging m.t.p. død er gjort mulig gjennom en kobling til den kumulerte dødefilen fra Statistisk Sentralbyrå. Oppfølgingstid er ut 1990. Foruten død uansett årsak ("totaldød") er følgende dødsårsaksgrupper studert: hjerteinfarkt, hjerneslag, annen hjerte-karsykdom, all kreft og alle andre årsaker. Underliggende dødsårsak er brukt. For diabetikerene er en nøyaktig persontid-matrise: alder (enkeltår) mot kalenderår, satt opp og brukt som grunnlag for å beregne Standardized Mortality Ratio (SMR). Både Norge og Nord-Trøndelag er brukt som standardpopulasjoner. Alders- og kalenderårs-spesifikk dødelighet i standardpopulasjonene er lagt til grunn ved beregningen. For SMR er 95% konfidensintervall beregnet, basert på følgende formel:

$SMR \pm 1{,}96x \sqrt{observert} / forventet$ (6).

Inndeling i aldersgruppene 20-69 år og ≥70 år, samt måten å beregne overdødeligheten på, samsvarer med Westlunds tilnærming (1). Dette forenkler sammeligning av dødelighetstallene fra Nord-Trøndelag med de historiske dødelighetstall.

I denne undersøkelsen er det i dødelighetsanalysene ikke skilt mellom insulinbrukere og ikke-insulinbrukere.

Resultater

Blant diabetikerene døde i alt 436 menn (36,9% av alle menn) og 548 kvinner (37,9%) i løpet av oppfølgingstiden. Gjennomsnittsalder ved død var for menn 77,6 år (min 44, maks 98 år), for kvinner 79,8 år (min 45, maks 103 år). Tabell 2 viser SMR for menn og kvinner. Den relative overdødeligheten er tydeligst hos kvinner, og blant kvinnene er det de under 70 år som kommer dårligst ut. Spesielt gjelder dette hjerteinfarkt, mens tallene for hjerneslag er usikre p.g.a. få døde. For all kreft er det overdødelighet hos kvinner, men her er dette mest markert hos de ≥ 70 år.

For annen hjerte-karsykdom enn hjerteinfarkt og hjerneslag var i alder ≥ 20 år SMR for menn 1,3 (95 % konfidensintervall 1,0 til 1,7) og for kvinner 1,6 (95% konfidensintervall 1,2 til 1,9). Også i denne diagnosegruppen var overdødeligheten høyest i gruppen under 70 år, både for menn og kvinner. For alle andre dødsårsaker enn hjerte-karsykdom og kreft var SMR tilsvarende for menn 1,2 (1,0 til 1,5) og for kvinner 1,3 (1,1 til 1,5). Forskjellen i overdødelighet mellom de yngste og de eldste var liten i denne diagnosegruppen.

Diskusjon

Denne studien bekrefter fortsatt overdødelighet hos diabetikere. Vi har her ikke sett på ulike typer av diabetes mellitus. Dette er en åpenbar svakhet ved en slik dødelighetsanalyse. Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag klassifiserte ikke diabetikere i insulinavhengige (IDDM) og ikke-insulinavhengige (NIDDM), fordi det ikke ble tatt (fastende) blodprøver med tanke på C-peptid-bestemmelser. Imidlertid gir studien mulighet for en inndeling i insulin-brukerere vs. ikke-insulin-brukere, basert på svar gitt i spørreskjema. Preliminære analyser i Nord-Trøndelag-materialet tyder klart i retning av en større overdødelighet hos insulinbrukere enn hos ikke-insulinbrukere.

Er overdødelighet hos diabetikere blitt redusert med årene?

Spørsmålet er viktig og kan belyses ved en sammenligning med Westlunds materiale fra 1960-tallet. I de gamle norske tallene som det refereres til, er det ikke skilt mellom IDDM og NIDDM eller mellom insulinbrukere og ikke-insulinbrukere. Størrelsen på Nord-Trøndelag-materialet gjør det bare mulig å studere de viktigste dødsårsaksgruppene, foruten totaldød. Metoden for beregning av relativ overdødelighet i disse to norske studiene er prinsipielt sammenfallende. Westlund beregnet SMR med både den norske befolkningen og med befolkningen i Oslo som standard. Valg av region (her: fylke) som standardpopulasjon er viktig dersom dødeligheten i området generelt avviker fra landet forøvrig. På den annen side er det gunstig å velge Norge som sammenligningsgrunnlag fordi det sikrer størst presisjon i standardtallene. Overdødelighetstallene som det nedenfor sammenlignes med i Westlunds studie, er basert på sammenligning med Oslo mens våre SMR har Norge som standard. Dersom vi hadde brukt Nord-Trøndelag som standard i våre beregninger, ville imidlertid

Tabell 2. Observert (O) og forventet antall døde (E_N og E_{N-T}) blant diabetikere i Nord-Trøndelag 1984-90, etter dødsårsak. Standardized mortality ratio (SMR) med Norge som standard og med 95% konfidensintervall i parentes. E_N er forventet antall døde med Norge som standard og E_{N-T} med Nord-Trøndelag som standard.

Menn

	Hjerteinfarkt				Hjerneslag				All kreft				Alle årsaker			
Alder ved død	O	E_N	E_{N-T}	SMR	O	E_N	E_{N-T}	SMR	O	E_N	E_{N-T}	SMR	O	E_N	E_{N-T}	SMR
20 - 69 år	42	15,3	15,6	2,7 (1,9 til 3,6)	5	2,6	2,5	1,9 (0,2 til 3,6)	10	12,4	10,1	0,8 (0,3 til 1,3)	80	43,1	39,2	1,9 (1,5 til 2,3)
≥ 70 år	118	70,5	77,3	1,7 (1,4 til 2,0)	55	35,1	38,4	1,6 (1,2 til 2,0)	49	53,0	48,9	0,9 (0,7 til 1,2)	356	271,4	260,7	1,3 (1,2 til 1,5)
≥ 20 år	160	85,8	92,9	1,9 (1,6 til 2,2)	60	37,7	38,9	1,6 (1,2 til 2,0)	59	65,4	69,0	0,9 (0,7 til 1,2)	436	314,5	299,9	1,4 (1,3 til 1,5)

Kvinner

	Hjerteinfarkt				Hjerneslag				All kreft				Alle årsaker			
Alder ved død	O	E_N	E_{N-T}	SMR	O	E_N	E_{N-T}	SMR	O	E_N	E_{N-T}	SMR	O	E_N	E_{N-T}	SMR
20 - 69 år	24	4,2	4,4	5,8 (3,5 til 8,1)	6	1,7	1,8	3,5 (0,7 til 6,4)	11	9,5	6,5	1,2 (0,5 til 1,6)	62	20,4	17,5	3,0 (2,3 til 3,8)
≥ 70 år	157	63,8	75,2	2,5 (2,1 til 2,9)	89	52,0	56,7	1,7 (1,4 til 2,1)	60	40,0	42,5	1,5 (1,1 til 1,9)	486	301,1	297,4	1,6 (1,5 til 1,8)
≥ 20 år	181	68,0	79,6	2,7 (2,3 til 3,1)	95	53,7	58,5	1,8 (1,4 til 2,1)	71	49,5	49,0	1,4 (1,1 til 1,8)	548	321,5	314,9	1,7 (1,6 til 1,9)

avvikene fra de presenterte tallene blitt små .

Diabetikerene i de to studiene er rekruttert på ulikt vis: i Nord-Trøndelag gjennom en total-screening av den voksne befolkningen, mens Westlund fant sine diabetikere blant pasienter som hadde hatt diagnosen diabetes mellitus i forbindelse med innleggelse på sykehus i Oslo (barneavdelinger eller medisinske avdelinger). Det var imidlertid ikke noe krav om at sukkersyken var årsaken til innleggelsen. Dersom absolutt alle diabetikere i løpet av livet hadde vært innlagt på sykehus, ville forskjellen mellom disse to rekruttteringsmetodene vært liten. Imidlertid er ikke dette tilfelle, og derfor må vi regne med en viss seleksjon i retning av generelt klinisk dårligere diabetikere i Westlunds materiale.
Med forbehold beskrevet over viser tallene at SMR for ischemisk hjertesykdom for menn under 70 år (alder ved død) er redusert fra 4,3 i 1951-61(Oslo) til 2,7 i 1984-90 (Nord-Trøndelag) og for menn ≥ 70 år fra 2,4 til 1,7. Tilsvarende reduksjon for kvinner under 70 år er fra 8,6 til 5,8 og for alder ≥ 70 år fra 2,8 til 2,5.
For hjerneslag er reduksjonen for menn under 70 år fra 3,5 i 1951-61 til 1,9 i 1984-90 og for menn ≥ 70 år fra 2,3 til 1,6. Tilsvarende tall for kvinner under 70 år er reduksjon fra 4,9 i 1955-61 til 3,6 i 1984-90 og for kvinner ≥ 70 år fra 1,9 til 1,7.

For død uansett årsak er SMR for menn under 70 år redusert fra 4,0 i 1956-61 til 1,9 i 1984-90 og for menn ≥ 70 år fra 2,3 til 1,3. Tilsvarende er reduksjonen i SMR for kvinner under 70 år er fra 4,5 til 3,0 og for kvinner ≥ 70 år fra 2,2 til 1,6.

Overdødelighet for kreft hos kvinner?

Overdødeligheten for "all kreft" blant kvinnelige diabetikere i Nord-Trøndelag er overraskende, og det er påfallende at denne overdødeligheten ikke er til stede hos menn. Westlund fant i sitt materiale for perioden 1951-61 overdødelighet hos diabetikere for visse krefttyper, mest tydelig for kreft i bukspyttkjertelen og for kreft i andre fordøyelsesorganer. Han fant imidlertid ikke en påfallende kreftoverdødelighet hos kvinner i forhold til menn. Vi har i Nord-Trøndelag ikke sett på spesifikke krefttyper fordi materialets størrelse setter begrensninger.

Dødelighetsforskjeller for kreft avspeiler ikke nødvendigvis insidensforskjeller. Det er mulig at kreftsykdom hos diabetikere har et mer dødelig forløp enn kreftsykdom hos ikke-diabetikere for eksempel p.g.a.. økt komplikasjonsrisiko ved kirurgiske inngrep. Dette er imidlertid ikke undersøkt, og det er påfallende at en slik virkning bare slår ut hos kvinnelige diabetikere. Svaret på om kvinnelige diabetikere i Nord-Trøndelag oftere rammes av kreftsykdom enn ikke-diabetiske kvinner, vil kunne foreligge etter kobling mot kreftinsidensdata (Kreftregisteret). Fordi den påviste overdødelighet for kreft var uventet, er det er spesielt viktig at sammenhengen mellom kreft og diabetes undersøkes i andre populasjoner. En eventuell interaksjon mellom kjønn, diabetesstatus og kreft er etiologisk interessant.

Andre norske undersøkelser

Andre nyere norske undersøkelser av dødelighet hos voksne diabetikere synes å gi et noe mer pessimistisk bilde enn resultatene fra Nord-Trøndelag. Dette gjelder en oppfølgingstudie fra Oslo-undersøkelsen: blant 153 diabetikere i alder 20-49 år var overdødeligheten hos diabetikere (totaldød) etter 18 års oppfølging over 5 ganger høyere enn hos ikke-diabetiske menn (7). I en annen norsk oppfølgingsstudie av menn som i alder 35-49 år møtte til de store hjertekarundersøkelsene i Finnmark, Sogn- og Fjordane, Oppland, Tromsø og Oslo i 1973-78 og kvinner i de tre førstnevnte fylker, ble det funnet en total overdødelighet hos selvrapporterte diabetikere etter inntil 17 års observasjonstid på 3,9 hos menn og 5,0 hos kvinner (8). Disse tall indikerte ingen forbedring i forhold til Westlunds 30 år gamle tall fra Oslo. Hvorfor denne forskjellen fra Nord-Trøndelag? Et forhold er av rent metodisk art: I begge disse nyere oppfølgingsundersøkelsene er det unge diabetikere som er fulgt opp. En slik gruppe er selektert i retning av IDDM. Det gis ikke rom for rekruttering av eldre diabetikere til oppfølgingskohortene, slik som i Nord-Trøndelag og i Westlunds materiale. Dermed kan undersøkelsene fra Oslo og fra fylkene + Oslo/

Tromsø uttrykke selektivt overdødeligheten hos disse yngre og sansynligvis alvorligere rammede diabetikere, mens både Westlunds materiale og Nord-Trøndelagsstudien uttrykker dødeligheten i en total diabetespopulasjon. Det effektmål som best uttrykker overdødelighet hos yngre diabetikere, hentes sannsynligvis mest korrekt fra de to andre norske undersøkelsene, mens utviklingen over tid best vurderes gjennom sammenligning mellom Nord-Trøndelag-materialet og Westlunds tall. Det må antas, med utgangspunkt i disse betraktninger, at overdødelighet i en tilsvarende lukket kohorte av yngre diabetikere for 30 år siden, ville ha vært høyere enn det som indikeres av SMR for aldersgruppen under 70 år fra dengang.

Et annet kompliserende forhold ved tolkning av effektmål som SMR og relativ risiko er at dette er relative størrelser. I en situasjon der referansedødeligheten (f.eks. i Norge) og dødeligheten blant diabetikere synker parallelt (d.v.s. at dødelighetsdifferansen opprettholdes) så vil SMR eller relativ risiko øke. Økning i SMR eller relativ risiko kan også forekomme i situasjoner der dødelighetsdifferansen faktisk reduseres. Slike effekter kan inntre særlig dersom referansedødeligheten synker sterkt. Dette kan gi inntrykk av at dødeligheten blant diabetikerene ikke er i gunstig utvikling, i en situasjon der dette faktisk er tilfelle.

Konklusjon:

Studien fra Nord-Trøndelag bekrefter relativ overdødelighet hos personer med diabetes mellitus. Dette gjelder både for totaldød, hjerteinfarkt og hjerneslag (menn og kvinner) og for kreft hos kvinner. Overdødeligheten er størst i alder under 70 år og spesielt gjelder dette for kvinner. Resultatene tyder imidlertid på at den relative overdødeligheten hos diabetikere er redusert i løpet av de siste 30 år, i hvert fall for død uansett årsak, for hjerneslag og for hjerteinfarkt. En slik sammenligning vanskeliggjøres imidlertid på grunn av ulik rekruttering av diabetikere til oppfølgingskohortene.

Litteratur

1. Westlund K. Mortality of Diabetics. Oslo: Universitetsforlaget 1969.

2. Joner G, Patrick P. The mortality of children with Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in Norway 1973-88. Diabetologia 1991;34:29-32.

3. Njølstad I. De diabetiske senkomplikasjoners epidemiologi: Hjerte-karsykdom og kardiovaskulære risikofaktorer ved diabetes mellitus. Norsk Epidemiologi 1994;4:37-41.

4. Holmen J and Midthjell K. Bjartveit K, Hjort PF, Lund-Larsen PG, Moum T, Næss S, Waaler HT. The Nord-Trøndelag Health Survey 1984-86. Purpose, background and methods. Participation, non-participation and frequency distributions. Verdal: Statens Institutt for folkehelse, Senter for samfunnsmedisinsk forskning. Report no. 4, 1990.

5. Holmen J, Forsen L, Skjerve K, Gorseth M, Midthjell K, Oseland A. "Møter-møter ikke?" Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag 1984-86. Sammenliknede analyse av de som møtte og de som ikke møtte. Verdal: SIFF. Rapport nr. 5, 1989.

6. Bland M. An Introduction to Medical Statistics. London: Oxford University Press 1989: 302.

7. Håheim LL, Holme I, Hjermann I, Leren P. Oppfølgingsdata fra Oslo-undersøkelsen (abstract). i: Kopi av resyméer til Diabetes forskningskonferansen. Bergen: Norges Diabetesforbund 1993:36-7.

8. Tverdal A. Dødelighet blant personer med selvrapportert diabetes.(abstract). i: Kopi av resyméertil Diabetesforskningskonferansen i Bergen: Norges Diabetesforbund 1993:15-6.

Mindiab®

GLIPIZID

TABLETTBEHANDLING VED:

Type II Diabetes

METABOLSK SYNDROM

ENKLEST (1,2)

KUN MORGENDOSERING
(1/2 time før frokost)

TRYGGEST (2,3)

MINST HYPOGLYKEMI

Mindiab «Pharmacia»
Antidiabetikum 12.11.1993

TABLETTER 2,5 mg og 5 mg: Hver tablett inneh. Glipizid, 2,5 mg, resp. 5 mg, tilsv. c.a. Tablettene 5 mg med delestrek.

Egenskaper: *Klassifisering:* Antidiabetikum av sulfonylureatype. *Virkningsmekanisme:* Reguleer pankreas insulinfrisetting ved å øke følsomheten for glukosestimulans og gir økt insulinfølsomhet i perifere vev. Overvektige type II-diabetikere har gjerne forbedret insulinnivå (kompensatorisk hyperinsulinemi). Glipizid senker her først blodsukkeret og gir med normalt insulinnivå. *Virkningstid:* ca.tel 24 timer. Effekt i flere år i doser opp til 15 mg pr. dag. Har ingen antidotrisk effekt og kan derfor også gis til pasienter med kardiovaskulære komplikasjoner med ødemtendens, *Absorpsjon:* Hurtig og fullstendig. Maksimal serumkonsentrasjon oppnås 1/2 - 1 time etter inntak. *Proteinbinding:* Ca 98 %. *Halveringstid:* 3-7 timer. Ved nedsatt nyrefunksjon er halveringstiden for glipizid praktisk talt uforandret, men pasienter med svært nedsatt nyrefunksjon må følges nøye. *Metabolisme:* I levern til 4 farmakologisk inaktive metabolitter. *Utskillelse:* I metabolisert form delvis via urinen (40 %) og delvis via galden (60 %).

Indikasjoner: Diabetes mellitus type II (ikke insulinavhengig) hvor blodsukkeret ikke lar seg normalisere med vektreduksjon eller monoterapi alene.

Kontraindikasjoner: Diabetes mellitus type I (insulinavhengig), og ved behandlingsmåter som ketoacidose, sårtilfeller, infeksjon og coma diabeticum. Graviditet og amming. Svære nedsatt nyrefunksjon. Nedsatt leverfunksjon. Ved alkoholisme, ikke ernæringsmessig eller ved spesielle belastninger i nære traumer, operative inngrep, febrile sykdommer kan omstilling til insulin være indisert.

Bivirkninger: Gastrointestinale besvær som diare, gastrisp og nausea. Allergiske hudreaksjoner. Blodbildeforandringer. Agranulocytose og trombocytopeni, er i sjeldne tilfeller rapportert med sulfonylureapreparater, og bivirkninger av denne type kan ikke utelukkes med glipizid.

Forsiktighetsregler: Hypoglykemi og feilinger kan oppstå som følge av medikamentene, overdosering, dårlig ernæringstilstand, nedsatt leverfunksjon og nyrefunksjon. Ved alvorlige sykdomsmekanismer og større kirurgiske inngrep kan effekten være nye uklikker. I slike tilfeller bør insulinbehandlingen vurderes.

Graviditet/Amming: Se Kontraindikasjoner. *Overgang i placenta:* Gir overbetetskjøpsser: Spesielt forsiktighet bør skiftes når glipizid administreres samtidig med visse andre legemidler som kan økende å potensiere den blodsukkersenkende effekten. Dette gelder fenylbutazon og oxyfenbutazon, probenecid, salicylpreparater, sulfonamider, klorsenfenikol, tumarnnidevaar samt betablokkere (1 i 1ke antidiabetika, 20a glipizid).

Dosering: Det er viktig å begynne med sikkelvis dosi i tilstrekkelig lang tid, minst 4-6 uker, før glipizid gis i tillegg. Individuell dosering, som avhengig av sykdomsmekanismen kan variere mellom 2,5 og 15 mg daglig. Tablettene tas i en dose ca 1/2 time før frokost. 1) Vedlikeholdsbehandling: Gjennomsnittsdosen som regel antiksiam. Pasienter utstudiene er 2,5-5 mg daglig. Blodsukker og urinsukker kontrolleres etter 7-10 dager. Ved utilfredsstillende vurdering på blodsukkeret økes dosen stapvis med 7-10 dagers mellomrom. De fleste pasienter kan reguleres med dagsdoser 2,5-15 mg. Dagsdoser over 15 mg gir ingen ytterligere effekt. Om behandlingssvikt oppstår med utstudiene på 2,5 mg, er dette legit på at pasienten kan reagere med dårlig sikkelvis. 2) Omstilling: Fra annen preparater til glipizid. Dersom pasienten har vært på et langtidsvirkende sulfonylureapreparat, bør det legges inn en utvaskningsperiode på 1-2 dager for man starter med glipizid. Har pasienten vært innstilt på preparater med kort halveringstid, kan man skifte over til glipizid dagen etter. Man begynner da med 2,5-5 mg. Ved utilfredsstillende omstilling med det preparatet som brukes, begynner man neste dag med 5 mg. Forholdsregler for øvrig som ved nyomstilling. Forbedring av glukosemetabolisme under glipizidbehandling kan føre til symptomer på hypoglykemi og nødvendiggjøre en reduksjon av dosene.

Overdosering/Forgiftning: Hypoglykemi forårsaket av overdosering, utilstrekkelig eller nedsatt næringsopptak kan gi symptomer som varierer fra mattlhet, svett, svimle og irritasjon til bevisstløshet. *Behandling:* Hurtig utsnitt av karbohydratrikt perorali. Ved bevisstløshet injiseres 20 g glukose i konsentrert løsning i v., og av 1-2 mg glukagon. Gjentas om nødvendig. Tablettene av hypoglykemisk koma kan ha et protrahert forløp, og krever de overvåkning i flere dager. Imidlertid har Mindiab en farmakokinetikk som gir mindre risiko for langvarige hypoglykemier.

Pakninger og priser: 2,5 mg: 30 stk 57,20, 250 stk kr 248,30. Expor: 100 stk kr 112,60. 5 mg: 250 stk kr 415,00. Expor: 100 stk kr 173,00.

1) Eur Clin Pharmacol (1986) 31: 95-99
2) Drugs (1989) Vol. 37, No. 1: 68
3) Diabetes Care (1990) Vol. 13, suppl. 3: 21

Pharmacia
Gjerdrumsvei 10B, 0486 Oslo
Tlf.: 22 18 41 21

CONOR
COHORT OF NORWAY

Per Magnus, Folkehelsa:

Hva skjer?

CONOR er som kjent et samarbeid mellom de epidemiologiske miljøene i Norge for å etablere en kohort på omtrent 200.000 personer. Fra epidemiologisk side er begrunnelsen å ha stort nok utvalg til å studere sykdomsårsaker i et prospektivt design også når eksponeringen eller sykdommen er relativt sjelden. Designet er særlig egnet for å studere biologiske årsaker til alvorlige kroniske sykdommer. Eksponeringene kan være infeksjoner, miljøgifter, ernæringsfaktorer, medikamentinntak eller andre miljøfaktorer som lar seg etterspore i serum eller celler som har vært frosset ned mange år før sykdommen er manifest.

CONOR har også andre begrunnelser, selv om disse ikke nødvendigvis krever det samme design og utvalgsstørrelse. Beskrivelse av befolkningens helsetilstand, fremskrivning av sykdomspanoramaet i Norge, kartlegging av behovet for helsetjenester og studier av sykdommers prognoser er andre viktige begrunnelser for CONOR. I forbindelse med datainnhentingen er det viktig å gi et helsetilbud til befolkningen og et håndslag til kommunehelsetjenesten.

CONOR starter med innsamlingen av data til Tromsø IV i slutten av august 1994. Senere følger en mer omfattende datainnsamling i Nord-Trøndelag. CONOR delen av disse undersøkelsene består av nedfrosne blodprøver (fullblod og serum), noen antropometriske målinger, noen svar på blodprøver som rutinemessig skal tas av alle og enkelte elementer i spørreskjemaer som særlig dekker eksponeringsfaktorer. Forøvrig består både Tromsø IV og Nord-Trøndelag II undersøkelsene av en rekke underprosjekter som styres regionalt Hvis alt går etter planene skal Hordaland tas med i CONOR i 1998 med særlig fokus på psykososiale forhold og helsevaner. Deretter skal de epidemiologiske miljøene på østlandet samarbeide om en undersøkelse i et ennå ikke utpekt fylke.

Sosial- og helsedepartementet har nedsatt en styringsgruppe for CONOR med deltakere fra Universitetene i Tromsø, Bergen og Oslo, Statens helseundersøkelser, Sosial- og helsedepartementet, Norges forskningsråd, Folkehelsa og Samfunnsmedisinsk forskningssenter i Verdal. I skrivende stund er ikke CONOR endelig etablert. Sosialdepartementet har bedt om et notat fra styringsgruppen innen 1/5-94 som vil være viktig for den videre ferd.

Vi har i øyeblikket en enestående mulighet til å opprette en forskningsdatabase i Norge som kan vise seg å gi viktige svar på hypoteser om årsaker til sykdom.

ET ALTERNATIV TIL COX'S REGRESJONSMODELL I OVERLEVELSESANALYSE

Harald M Johnsen

Harald M Johnsen
Avd. for klinisk kjemi
Regionsykehuset i Trondheim
7006 Trondheim

Sammendrag
Cox's regresjonsmodell (1) med multiplikativ effekt av kovariater på hasardfunksjonen er blitt standard i overlevelsesanalyse, spesielt i medisinske arbeider. Men bruken er til dels ukritisk, og kun unntaksvis ser man at forutsetningene er undersøkt og at det er foretatt modellkontroll. Dersom relativ risiko ikke er konstant og tidsuavhengig, er en av forutsetningen for modellen brutt. Det samme er tilfelle dersom effekten av en eller flere kovariater forandres med tiden. Coxmodellen er også følsom overfor det utvalg av kovariater som inkluderes. Det er behov for alternativer, og ett slikt er en modell der hasardfunksjonen er lineær i kovariatene. Denne modellen er mer robust enn coxmodellen overfor utvalget av kovariater. Den kan brukes som et supplement til coxmodellen for å undersøke eventuell forandring i kovariateffekt med tiden, men er også et selvstendig alternativ.

Johnsen HM. **Alternative to Cox's regression model.** Nor J Epidemiol 1994; 4; 65-68

English summary
Cox's regression model is established as the major framework in survival analysis, especially in medical applications. The model is sometimes used uncritically without proper checks of model fit. If relative risk or the effect of covariates changes with time, the basic assumptions in Cox's model are violated. The model is also vulnerable to inclusion or exclusion of covariates. When heterogeneity is modelled by a mixing variable, the proportional hazards structure is not preserved. There is need of alternative models, and a promising one is Aalen's linear regression model, where the hazard function is linear in the covariates. This model does not belong to the proportional hazards family. It expresses the *additional* risk in absolute terms induced by a certain covariate value. One advantage of the linear model is that it is more robust than the Cox model to the selection of covariates, and it handles time dependent covariate effect easily. The model can be used as preliminary to the Cox's model to check time independent covariate effect, but it represents a self contained, fully suitable alternative.

Innledning

Cox's regresjonsmodell er veletablert i forlopsanalyse (overlevelsesanalyse), spesielt i medisinske arbeider, og metoden er gjerne den forste som velges for å undersoke kovariateffekter. Egenskapene til modellen er godt dokumentert, og de fleste større programpakker i statistikk har den på repertoaret, slik at den dermed er blitt lett tilgjengelig. Men med lett tilgang er det også fare for feilaktig bruk. Enkelte forfattere har pekt på at særlig i medisinsk litteratur er bruken av coxmodellen til dels ukritisk (2,3). Det er mange fallgruver man kan komme ut for. På den ene siden krever coxmodellen visse forutsetninger for at den skal være gyldig, og disse må sjekkes. På den annen side har modellen i seg selv innebyggede svakheter som man må være observant overfor.

Det hører med til en fullgod statistisk analyse at forutsetningene for den modellen som legges til grunn, er til stede. Dessuten må det gjores modellkontroll etter at estimeringen er utfort. Bare unntaksvis ser man slike kontroller i medisinske arbeider. Analysen slutter gjerne med modelltilpasningen. I klassisk lineær regresjon har de forskjellige programpakkene etter hvert fatt opsjoner for modellkontroll i form av residualanalyser og diverse plott, men bruken og tolkningen av dem krever noe innsikt utover det rent mekaniske som å be datamaskinen estimere en modell. For coxanalysen har de samme programpakkene i langt mindre grad utviklet diagnostiske prosedyrer, og modellkontroll må derfor gjores på andre måter. For å utfore det kreves et minstemål av matematisk ferdighet og kjennskap til faglitteraturen. Det er mitt inntrykk at mange som

utfører statistiske analyser generelt og overlevelsesanalyser spesielt, tar nokså lett på denne viktige del av oppgaven. Dette kan i neste omgang føre til resultater og konklusjoner det ikke er dekning for.

Cox's regresjonsmodell

Cox's regresjonsmodell postulerer at hasardfunksjonen (dødsintensiteten, eller bare intensiteten) til et gitt individ kan uttrykkes som

$$\lambda(t) = \lambda_0(t)\exp(\beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \ldots + \beta_p x_p),$$

der x_i er observerte kovariater for det aktuelle individ, β_i er regresjonskoeffisienter som vekter de enkelte kovariatene, mens $\lambda_0(t)$ er en (uspesifisert) evt. tidsavhengig funksjon. Dersom alle $x_i = 0$, blir $\lambda(t) = \lambda_0(t)$, slik at $\lambda_0(t)$ kan oppfattes som en basisintensitet felles for alle individer, og intensiteten for et enkelt individ blir produktet av denne og $\exp(\boldsymbol{\beta}'\boldsymbol{x})$, der $\boldsymbol{\beta} = (\beta_1, \beta_2, \ldots, \beta_p)'$ er *vektoren* av regresjonskoeffisienter, og $\boldsymbol{x} = (x_1, x_2, \ldots, x_p)'$ er *vektoren* av kovariater. Vi sier derfor at kovariatene har en *multiplikativ* effekt på intensiteten. Forholdet mellom intensiteten for et individ med kovariatvektor $\boldsymbol{x}^i$ og et individ med kovariatvektor $\boldsymbol{x}^j$ er $\exp\{\boldsymbol{\beta}'(\boldsymbol{x}^i - \boldsymbol{x}^j)\}$, altså konstant og uavhengig av tiden t. Av den grunn kalles også modellen $\lambda(t) = \lambda_0(t)\exp(\boldsymbol{\beta}'\boldsymbol{x})$ en PH-modell (*proportional hazards*). Forholdet mellom intensitetene er ekvivalent med begrepet *relativ risiko*, og PH-modeller blir derfor også betegnet som *relativ risiko regresjonsmodeller*. For to grupper av individer kan forutsetning en om proporsjonale intensiteter uformelt og grovt sjekkes ved å plotte logaritmen til estimert integrert intensitet mot tiden for de to gruppene. Ved proporsjonale intensiteter skal avstanden mellom de to kurvene være konstant.

Men selv om forutsetningen om proporsjonale intensiteter er til stede, er det ikke garantert at coxmodellen holder (4). Modellen krever dessuten at kovariateffektene ikke forandres over tid, noe som ikke alltid er realistisk å anta. I tilfeller som disse er Cox-modellen ikke godt egnet. I vanlig lineær regresjon med uavhengige kovariater kan noen av dem fjernes samtidig som konsistent estimering av de gjenværende parametre bibeholdes. Dette er gjelder ikke for coxmodellen med sensurerte observasjoner. Dessuten vil proporsjonalitets-forutsetningen generelt ikke lenger holde når kovariater fjernes, eller viktige kovariater ikke inkluderes (5). Det er derfor viktig at de rette kovariater tas med. Dette er ikke alltid mulig ettersom kovariater kan være latente og dermed ikke observerbare. Problemer av denne art opptrer særlig i epidemoliogiske studier med heterogene populasjoner. Heterogenitet kan imidlertid modelleres ved å innføre en stokastisk *blandingsvariabel* (6) med multiplikativ effekt på intensiteten. Med unntak av en spesiell klasse blandingsvariable (7), vil proporsjonalitet ikke bevares ved en slik modifisering av hasardfunksjonen. Dette fører til at estimert relativ risiko forandres med tiden, noe som er i strid med forutsetningene i PH-modellen. F.eks. kan relativ risiko avta, og en høyrisikopopulasjon kan tilsynelatende forandres til en lavrisikopopulasjon. Dette ikke uvanlige "paradoks" kan forklares ut fra heterogenitet og skyldes ikke nødvendigvis at intensiteten til det enkelte individ forandres med tiden (6).

Aalens lineære regresjonsmodell

Den dominerende bruk av coxmodellen har til en viss grad hemmet utviklingen av alternative metoder i forløpsanalyse. Andre modeller er imidlertid blitt foreslått (8), men ingen av dem har fått noen særlig anvendelse. Aalen (3) lanserte en modell med rot i lineær regresjon. Egenskapene til modellen og estimatorene er undersøkt (9) ved å benytte metoder basert på *multivariable telleprosesser* (10). Denne tilnærmingen gir vide muligheter for modellering av forløpsdata, og en vesentlig del av dagens forskning og utvikling i forløpsanalyse baserer seg på telleprosesser.

I Aalens modell er hasardfunksjonen (intensiteten) lineær i kovariatene, slik at for et individ med kovariatvektor $\boldsymbol{x}$ kan intensiteten uttrykkes som

$$\lambda(t) = \gamma_0(t) + \gamma_1(t)x_1(t) + \gamma_2(t)x_2(t) + \ldots + \gamma_p(t)x_p(t).$$

Hasardfunksjonen har strukturell likhet med en lineær regresjonsmodell, og modellen skiller seg fra Cox's modell ved at kovariatene nå har en *additiv* effekt på intensiteten i stedet for

multiplikativ effekt, og den hører heller ikke til klassen av PH-modeller. Dersom $x_i \equiv 0$, blir $\lambda(t) = \gamma_0(t)$, og $\gamma_0(t)$ blir en basisintensitet felles for alle individer tilsvarende $\lambda_0(t)$ i coxmodellen. Vi legger merke til at i den lineære modellen kan både kovariater og regresjonskoeffisienter være tidsavhengige. Koeffisientene kalles derfor *regresjonsfunksjoner*. Modellen er ikke-parametrisk i den forstand at det er ingen forhåndsantakelser om den funksjonelle form på regresjonsfunksjonene. Coxmodellen kan også behandle tidsavhengige kovariater, men er ikke godt egnet til det. Regresjonskoeffisientene i den må imidlertid være konstante. Når intensiteten er lineær i kovariatene, kan eksplisitte estimater oppnås for regresjonsfunksjonene $\gamma_i(t)$ på hvert svikttidspunkt, slik at eventuelle forandringer i dem lett kan oppdages. Muligheten til å påvise eventuelle forandringer i kovariateffekten over tid er den store fordelen med den lineære modellen. En annen styrke er at den ikke har de konsistensproblemene som den multiplikative modellen har. Dersom en kovariat som er uavhengig av de andre, fjernes, er modellen fremdeles lineær med uforandrede regresjonsfunksjoner. Kun basisintensiteten forandres. Dersom kovariaten som fjernes, ikke er uavhengig av de andre, må kovariatene ha en multinormalfordeling for at estimeringen skal bli konsistent.

Den fullstendige modell må uttrykkes på matriseform med indikatorvariable som til enhver tid viser om et gitt individ er under risiko eller ikke, og regresjonsfunksjonene estimeres ved hjelp av metoder fra telleprosesser. For det rent tekniske henvises til Aalens originalarbeider (3,9) og monografien av Andersen *et al.* (11).

Diskusjon

Statistisk modellering har et pragmatisk formål der det gjelder å trekke mest mulig informasjon ut av dataene, og den rette modell finnes vanligvis ikke. Det gjelder å finne den som passer dataene best og som samtidig kan gis en rimelig forklaring. Men uansett må det alltid sjekkes at forutsetningene som den valgte modell krever, er til stede. Cox's regresjonsmodell er velegnet til overlevelsesanalyser når kovariatene har multiplikativ effekt på hasardfunksjonen og kovariateffektene ikke forandres over tid. Modellen passer derfor godt inn i problemstillinger der det er aktuelt å vurdere relativ risiko, f.eks. i forhold til en "normalpopulasjon". Den lineære modellen uttrykker i absolutt mål additiv risiko som tilføres av en viss kovariatverdi. I mange tilfeller kan denne tilnærmelsen være vel så relevant som å vurdere relativ risiko. Den lineære modellen er ikke begrenset bare til en rent additiv modell. Ikke-lineære transformasjoner av opprinnelige kovariater kan inngå, og samspillseffekter kan inkluderes ved å danne nye kovariater i form av kryssprodukt. Dersom kovariatene ikke i tilstrekkelig grad beskriver heterogeniteten i populasjonen under vurdering, kan forutsetningen om proporsjonale intensiteter undergraves, og PH-modellen må brukes med stor forsiktighet. Modelleres ikke-observerbar heterogenitet med en blandingsvariabel vil vi, bortsett fra med ett unntak, ikke lenger ha en PH-modell. Det samme gjelder når effekten av kovariatene forandres med tiden, noe som lett kan sjekkes ved å benytte den lineære modellen. I så måte er denne nyttig som kontroll på tidsuavhengig kovariateffekt. Men modellen er ikke bare et redskap for å kontrollere visse forutsetninger i coxmodellen, den er også i mange tilfeller et reelt alternativ til den. Det kan i gitte situasjoner være slik at kovariater som registreres i starten av en observasjonsperiode, etter hvert mister sin effekt på overlevelse senere i forløpet. Når betingelsen om proporsjonale intensiteter og tidsuavhenige kovariater ikke er innfridd, må man avstå fra å bruke coxmodellen. Aalens lineære regresjonsmodell vil kunne være et godt alternativ.

Referanser

1. Cox DR. Regression models and life tables (with discussion). J Roy Statist Soc Ser B 1972; 34: 187-220.

2. Arjas E. A graphical method for assessing goodness of fit in Cox's proportional hazards model. J Amer Statist. Assoc 1988;83:204-12.

3. Aalen OO. A linear regression model for the analysis of life times. Statist in Med 1989;8:907-

25.

4. Amato DA. A generalized Kaplan-Meier estimator for heterogenous populations. Communications in Statistics - Theory and Methods 1988;17:263-86.

5. Bretagnolle J, Huber-Carol C. Effects og omitting covariates in Cox's model for survival data. Scand J Statist 1988;15:125-138.

6. Aalen OO. Heterogeneity in survival analysis. Statist in Med 1988;7:1121-37.

7. Hougaard P. Survival models for heterogegeous populations derived from stable distributions. Biometrika 1986;73:387-96.

8. Cox DR, Oakes D. Analysis of survival data. London: Chapman and Hall, 1984.

9. Aalen OO. Further results on the non-parametric linear regression model in survival analysis. Statist in Med 1993;12:1569-88.

Vil du bli medlem i Norsk forening for epidemiologi?

- slik går du frem:

Kr. 200,- betales til postgirokonto 0824 0554985

Adresse: Norsk forening for epidemiologi
Samfunnsmedisinsk forskningssenter
Neptunvn. 1
7650 Verdal

Husk å skrive tydelig navn og adresse på postgirotalongen, da den er vår basis for medlemsregisteret.

Overlege Kristian F. Hanssen:

DIABETESFORSKNING NYTTER!

Går diabetesforskningen langsomt framover? Nei!

Det er ikke riktig at diabetesforskning går langsomt framover! Tenk 10 år tilbake; da var praktisk diabetesbehandling mye dårligere. Tenk på alt det som ikke eksisterte: blodsukkerselvmåling, måling av langtidsblodsukker, insulinpenner, insulinpumper, forståelse av sammenhengen mellom blodsukkeret og senkomplikasjoner. Vi har også forstått sammenhengen mellom høyt blodtrykk, diabetes, blodfettforstyrrelser og nedsatt følsomhet for insulin. Dette har ført til fokusering på livsstil hos type 2 diabetikere og åpnet veien for forebyggelse av type 2 diabetes. Dette er noen av de praktiske konsekvensene av mange års diabetesforskning. Men forskningen pågår alltid på det teoretiske plan noen år før den kan utnyttes praktisk. Hva skjer i øyeblikket på det teoretiske plan? - Utvikling av nye måter å tilføre insulin f.eks. øycelletransplantasjon; Oppklaring av årsaken til type 1 diabetes; og Arvemessig grunnlag for type 2 diabetes.

Kan "lille" Norge henge med her; ja, OL på lillehammer har ennå en gang understreket at vi kan det vi vil. Norsk diabetesforskning er meget bra. Vi bør i likhet med OL utnytte våre fortrinn:
- En stabil og interessert befolkning. Dette gir glimrende grunnlag for befolkningsmessige studier som kan finne fram til årsaken til type 1 diabetes. En av verdens fremste forskere på området mener at løsningen på denne gåten vil bli funnet i skandinavia.
- Befolkningen flytter lite og gjør langtidsstudier mulige. Eksempel: Oslostudien som varte i 10 år og viste klart sammenhengen mellom blodsukker og komplikasjoner i de små blodårene.
- Naturressurs f.eks. alger fra havet til å implantere insulinproduserende celler.
- Utnytte eksisterende sterke miljøer

Hvor mye penger brukes i dag til diabetesforskning i Norge? Svært lite, ca 3-4 mill kr i alt! Den finansieres av Norges Diabetesforbund, Norges forskningsråd (Isbergs Fond) og legemiddelindustrien. Norges Forskningsråd har redusert voldsomt i antall nye stipendiater for 1994 på grunn av kutt i statsbudsjettet.

Mens kreftforskning og hjerte/karforskning i Norge hver har ca. 80 mill kr til rådighet av innsamlede midler til utdeling, har Norges Diabetesforbund hatt ca. 800.000 kr! Disse pengene har til gjengjeld vært brukt så bra at vi likevel har kommet i gang med interessante prosjekter. Men vi behøver mer penger. Det er som med fotballen: Det nytter ikke lenger å være begavede amatører. Dette har Drillo og co. innsett og vi ser alle resultatene. La oss ta et løft for diabetesforskningen i Norge!

Sakset fra: Diabetikeren, 2/94

Invitasjon

Den fjerde norske epidemiologikonferansen
Oslo 2 - 3 juni 1994
IMI - konferansesenter, Staffeldtsgt. 4

Vi kan ta i mot påmeldinger tett opp til konferansestart. Konferansedeltakelse er hittil godkjent tellende til spesialiteter i samfunnsmedisin, øre-nese-halssykdommer, onkologi, indremedisin og fødselshjelp og kvinnesykdommer.

Norsk forening for epidemiologi (NOFE) ble stiftet i Bergen i 1990 og det har vært arrangert en rekke faglige møter, og 3 årlige epidemiologi-konferanser. Årskonferansene har vist en stor faglig bredde: hjerte-kar-, kreft-, genetisk-, oral helse-, perinatal- og miljøepidemiologi og epidemiologiske metoder. I 1994 håper vi på en like stor bredde i de frie foredrag som holdes i to parallelle sesjoner begge konferansedager. Den 2. juni blir det en paneldebatt med professor Julian Peto og flere norske deltakere, over emnet *genetisk epidemiologi* med vekt på de etiske aspekter. Det blir garantert spennende å høre Elisabeth Heseltine foredra om *Communicating Science* den 3. juni. I *årets gjesteforedrag* hedrer vi en fremtredende norsk epidemiolog ved å la han/henne gi et foredrag over selvvalgt tema. Årsmøtet i Norsk forening for epidemiologi vil bli holdt på slutten av konferansens andre dag. For årets konferanse legges det ingen tematiske restriksjoner på de innsendte bidrag. Sammendragene vil som tidligere bli trykket som et supplement til Norsk Epidemiologi og foreligge ved konferansens start.

Velkommen til Oslo!

Lokalarrangementskomite

Inger Stensvold og Kari Bjerke Karlsen, Statens helseundersøkelser,
Tore Tynes og Alf Rønneberg, Kreftregisteret,
Anne O. Olsen og Espen Bjertness, Folkehelsa

Kontaktadresse

Seksjon for epidemiologi, Folkehelsa
Geitmyrsveien 75, 0462 Oslo
Tlf: 22 04 22 00, Fax: 22 04 23 51

NOFEs leder har ordet:

Samarbeid gjør sterk!

Selv om forskningen er et erkjent offentlig ansvar, er det verdt å minne om den innsats som de frivillige organisasjonene gjør. Norsk forening for epidemiologi har i løpet av det siste året hatt gleden av å samarbeide med to av disse: Norges astma- og allergiforbund og Norges Diabetesforbund.

Astma- og allergiforbundet har 26.000 medlemmer og gir om lag 400.000 kr årlig til forskning fra et eget forskningsfond. Forbundet bidro i fjor med økonomisk støtte til utgivelsen av temanummet om astma epidemiololgi (Norsk Epidemiologi 3/93), Norges Diabetsforbund, som ble etablert i 1948, er en interesseorganisasjon for diabetes i Norge. Dette forbundet er med sine 23.600 medlemmer også blant de største av slike interesseorganisasjoner her til lands: Et av de overordnede mål er å stimulere til forskning omkring diabetes. I 1993 ble 1.5 mill kr avsatt til forskningsstøtte, blant annet til epidemiologiske prosjekter som diabetesdelen av Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag og kartleggingen av insidens av insulintrengende diabetes (Geir Joners arbeid). I år har Diabetesforbundet satt seg som mål å samle inn 5 mill kr til forskning gjennom en storstilt kampanje.

Diabetesforbundet arrangerte Diabetesforskningskonferansen i Bergen i fjor høst, i samarbeid med vår forening. Konferansen samlet mer enn 70 deltakere. Rundt 40 faglige bidrag ble presentert. Dette temanummeret av Norsk Epidemiologi bygger nettopp på bidrag gitt ved denne konferansen. Utgivelsen støttes økonomisk av Diabetesforbundet.

Den direkte økonomiske støtten fra de frivillige organisasjonene utgjør ikke noen stor del av det samlede pengeforbruk i epidemiologisk forskning, men flere viktige prosjekter har vært fullt ut avhengig av slik støtte. I tillegg må det ikke undervurderes at organisasjonene skaper positiv blest om forskningen. Organisasjonene viser for sine medlemmer at forskning er nødvendig og nyttig, og motiverer på det vis til deltakelse i ulike prosjekter. Budskapet om behov for forskning, og nytteverdien av forskning formidles blant annet gjennom rapporter i medlemsbladene. Dermed er organisasjonene med på å sikre motivasjon til deltakelse også i epidemiologiske forskningsprosjekter.

Vi takker for støtte fra de frivillige organisasjoner, og ønsker et fortsatt godt samarbeid.

Øystein Krüger

Du oppfordres til å publisere i NORSK EPIDEMIOLOGI

"Norsk Epidemiologi" er registrert som periodika (tidsskrift) med eget ISSN. T idsskriftets leserkrets er stadig økende da foreningens styre og redaksjonens aktive arbeid mot biblioteker og enkeltpersoner har gitt positive utslag. Alle innsendte artikler vil bli referee vurdert. Vi ønsker å sikre en god faglig kvalitet, samtidig som tidsskriftets relativt uformelle stil vil kunne beholdes ved at vi tar imot leserinnlegg, prosjektbeskrivelser og kurs- konferanserapporter som tidligere.

For å få en mer enhetlig form på innsendte bidrag, bør du studere denne veiledning

Veiledning for forfattere av fagartikler

Manuskripter sendes til redaktøren. Manuskriptet skal være på norsk eller engelsk og bør videre være så kortfattet som mulig. Det skal være skrevet med dobbel linjeavstand og med bred marg, og sendes inn med én kopi. Send også med manuset på en diskett - helst DOS, WordPerfect. Manuskripter som har vært holdt som foredrag/ forelesning må være omarbeidet slik at den muntlige form unngås. Faglige artikler bør ha følgende oppsetting:

Tittelsiden skal ha tidsskriftets navn skrevet i høyre hjørne. Den skal også inneholde forfatterens fulle navn og artikkelens tittel. Navn og adresse på den forfatter som skal ha korrektur og annen korrespondanse, føres opp etter referanser på siste side. Eventuell tilknytning til vitenskapelig el. annen institusjon bør også fremgå.

Sammendrag av artikkelen bør ikke overstige 150 ord.

Overskriften skal være kort og klar og dekke artikkelens problemstilling.

Hovedavsnittene i artikkelen bør deles opp med overskrifter, ev undertitler, helst ikke i mer enn tre forskjellige grader. Forkortelser skal ikke ha punktum, eksempelvis etc, stk, ev, osv.

English summary, med overskrift, kreves til alle artikler. Det bør ikke overskride én side.

Referanser i teksten skal nummereres fortløpende. Tallene angis i parantes. Referanselisten skal arrangeres i nummerrekkefølge, og listen må bare inneholde publiserte arbeider. Upubliserte henvisninger angis i parentes i tekstenForfatterens etternavn uten punktum mellom initialene. Komma settes mellom forfatterens navn. Deretter angis artikkelens tittel. Tidsskriftets navn angis og forkortes i henhold til index Medicus. Så følger år, volum, første og siste side.

Eksempler:

Bjertness E. Publiser dine artikler i Norsk Epidemiologi. Nor J Epidemiol 1993; 2:97-101.

Rødseth T. Kvinnene i arbeidsmarkedet. En oversikt over noen økonomiske problemstillinger. I: Rødseth T, Titlestad KD, red. Kvinner i arbeid. Oslo: Universitetsforlaget, 1984.

Referanselisten bør ikke inneholde mer enn 15 nummer.

Illustrasjoner benevnes Fig og omfatter tegninger, diagrammer og fotografier. De nummereres fortløpende med arabiske tall i det nedre venstre hjørnet. På baksiden angis forfatternavn og figurens orientering. Hver illustrasjon skal ha figurtekst som skrives på eget ark og nummereres fortløpende. Alle illustrasjoner må planlegges slik at de kan tilpasses tidskriftets spaltebredde eller sidebredde. Fotografier i sort/hvitt eller farge kan benyttes.

Tabeller skal nummereres med arabiske tall, og hver tabell skal ha egne overskrifter som gir mening uten å lese teksten. Tabellen må ha en utforming som tilsvarer tidskriftets format. Dobbeltdokumentasjon tillates ikke.

Forkortelse utføres i henhold til International List of Periodical Tide World Abbreviation, 1970 og Système International d'Unités (SI).

Korrektur vil bli sendt forfatterne. Den returneres til redaksjonen snarest mulig.

Særtrykk bestilles etter avtale.

Nybet!

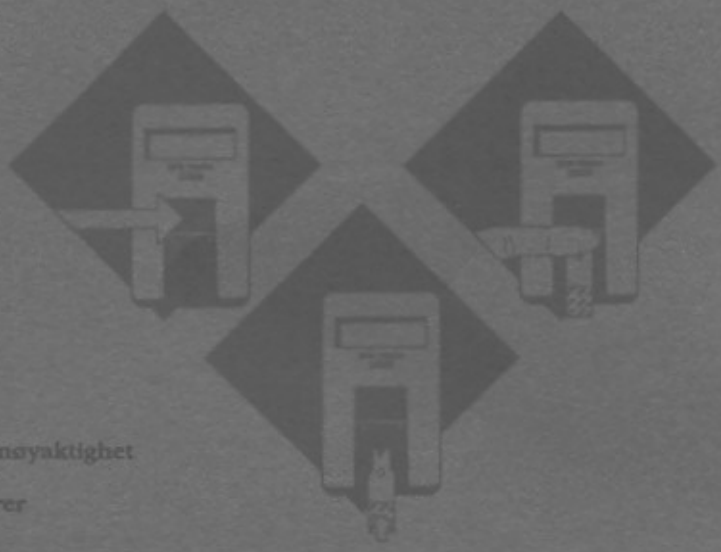
ONE TOUCH® BASIC™

Alt du trenger

Når du tenker deg om er det du virkelig trenger for å måle ditt blodsukker nøyaktighet og enkelhet. Det er derfor vi har utviklet One Touch Basic. One Touch Basic baserer seg på den velkjente One Touch II, med unntak av minnefunksjon og mulighet for datatilkobling. One Touch Basic baserer seg på den samme teknologi og anvender samme teststrimmel.

Brukervennlig – enklere kan det ikke gjøres

- **3 stegs måleprosedyre**
  Sett inn teststrimmel
  Legg på blodprøve
  Avles resultatet
- **Ingen avtørking, ingen tidtaking**
- **Store lettleste tall**
- **Resultat innen 45 sekunder**
- **Enkel kalibrering**
- **Måleområde 0-33,3 mmol/l**
- **Dokumentert teknologi**
- **Klinisk dokumentert pålitelighet og nøyaktighet**
- **Innebygget varsling ved feilprosedyrer**
  For liten blooddråpe
  Urent testområde
  For lite strøm (batteribytte)
- **3 års garanti**



Nøyaktighet – for å sikre god blodsukkerkontroll

KJEMPETILBUD FRAM TIL 1. MAI

KUN KR 150,- + FRAKT

Veil. pris Kr 225,-

Jeg bestiller herved ____ stk. One Touch Basic

☐ Jeg ønsker nærmere opplysninger om One Touch Basic
Pris kr 150,- inkl. mva. (Porto kommer i tillegg)

Navn: .....

Adresse: .....

Postnr/sted: .....

Dabetikeren 1-94

Orion Diagnostica as

Postboks 321, 1371 Asker
Tlf. 66 90 46 75

NovoLet® 3 ml

den ferdigfylte insulinsprøyten

Med NovoLet 3 ml introduseres nå nye blandinger av hurtig og middels langsomtvirkende insulin

Hurtig	Actrapid 1,5 ml	
Middels langsomtvirkende	Insulatard 3 ml	
Ferdig blandet	Mixtard 3 ml (hurtig middels langsomtvirkende)	

For nærmere opplysninger: (Se Felleskatalogen)

Novo Nordisk