



UIT

NORGES
ARKTISKE
UNIVERSITET

Det Helsevitenskapelige fakultet

Prevalens av type 2 diabetes mellitus i «Tromsø 7» ved bruk av forskjellige diagnosekriterier

Er det noen forskjell i prevalens mellom ulike diagnosekriterier?

Linn-Mari Balto

Masteroppgave i medisin, september 2020



Forord

Da jeg skulle velge tema for 5. årsoppgaven tenkte jeg lenge for å finne noe å skrive om. Jeg kontaktet Maja-Lisa Løchen for å spørre om hun kunne tenke seg å være veileder. Hun hadde ikke anledning, men hun spurte Inger Njølstad som sa ja til å veilede meg. Jeg hadde ikke funnet noe å skrive om, så Inger foreslo at jeg kunne skrive om prevalens av type 2 diabetes i Tromsøundersøkelsen. Det har vært vist i studier at prevalensen av diabetes er økende, men at insidensen har gått ned. Spørsmålet ble da om nedgangen i insidens kan forklares med endringer i diagnosekriterier for diabetes type 2, deriblant innføring av HbA_{1c} som det primære diagnosekriteriet i 2012.

Akkurat da jeg skulle begynne med arbeidet på oppgaven ble hele landet stengt ned grunnet coronavirus pandemien og all veiledning måtte foregå digitalt. Dette synes jeg har vært en utfordring spesielt med tanke på hjelp i forhold til bruk av STATA og diskusjon rundt resultater, noe som for min del har ført til at arbeidet gikk litt tregt. Men med god hjelp og støtte fra hovedveileder og biveileder har jeg fått det til.

Jeg vil takke Maja-Lisa Løchen for hjelp til å finne veileder. Så vil jeg rette en stor takk til hovedveileder Inger Njølstad for at hun stilte opp som veileder, for søknad om utlevering av datafil fra Tromsøundersøkelsen og for god veiledning og tett oppfølging underveis. Tusen takk til biveileder Petja Lyn Langholtz for all hjelpen med STATA og tabeller og for tett og god oppfølging. Takk for at dere har stilt opp og svart på alle spørsmålene mine og for at dere har tatt dere tid til veiledningsmøter underveis og da spesielt i innspurten.

Til slutt vil jeg takke familie for god støtte og oppmuntring underveis.

Linn-Mari Balto

Linn-Mari Balto
Indre Billefjord, 2020

Innholdsfortegnelse

Forord.....	i
Sammendrag.....	iii
1 Bakgrunn.....	1
1.1 Diabetes mellitus.....	1
1.1.1 Type 1 diabetes mellitus.....	1
1.1.2 Type 2 diabetes mellitus.....	2
1.1.3 Akutte og kroniske diabeteskomplikasjoner.....	2
1.1.4 Prevalens og insidens av type 1 og type 2 diabetes.....	3
1.1.5 Forebygging av type 1 og type 2 diabetes.....	5
1.1.6 Diagnostikk av diabetes mellitus.....	6
1.2 Formål.....	8
2 Metode.....	8
2.1 Tromsøundersøkelsen.....	8
2.1.1 Spørreskjema.....	9
2.1.2 Hovedundersøkelse (Tromsø 7 del 1).....	9
2.1.3 Spesialundersøkelse (Tromsø 7 del 2).....	9
2.1.4 Tilbakemelding om prøveresultater.....	10
2.2 Datasett.....	10
2.3 Statistikk.....	11
3 Resultater.....	12
3.1 Deltakere uten selvrapportert diabetes.....	12
4 Diskusjon.....	13
4.1 Styrker og svakheter.....	14
5. Konklusjon.....	15
Referanser.....	16
Figurer og tabeller.....	18

Sammendrag

På grunn av livsstilsendringer som fører til en mer stillesittende befolkning og økende overvekt, er prevalensen av befolkningen i verden med diabetes økende og antas å fortsette og øke i årene framover. Konsekvensen av økt prevalens av diabetes type 2 er økte kostnader for samfunnet, hvor den største økonomiske byrden er i forbindelse med behandling av diabetes og diabeteskomplikasjoner og diabetesassosierte sykdommer som for eksempel blindhet, hjerte-kar sykdommer, infeksjoner, nyresvikt og amputasjoner. Det er estimert at det i 2007 døde 3,8 millioner mennesker som følge av diabetes og dens følgetilstander. Allikevel er det gjort studier som viser at insidens av type 2 diabetes har gått ned.

Formålet med denne oppgaven er å se på prevalensen av diabetes i den syvende Tromsøundersøkelsen (Tromsø 7) basert på HbA_{1c} og serum glukose og om de to målemetodene gir like resultater med henhold til forekomsten (prevalensen), kjønns- og alderssammensetning av diabetes.

Datasettet jeg har brukt er fra den syvende Tromsøundersøkelsen (2015-16). Datasettet jeg fikk utdelt var en anonymisert datafil som inneholdt data på 21 083 personer fra Tromsø 7. Variablene i datasettet var aldersgruppe, kjønn, timer siden siste måltid, plasma glukose, HDL kolesterol, triglyserider, HbA_{1c} (oppgitt i %), selvrappertert diabetes, om deltakerne bruker insulin eller antidiabetika i tablettform, BMI kategorier, BMI percentil menn og kvinner og livvidde percentil menn og kvinner.

HbA_{1c} detekterer flere tilfeller av diabetes enn serumglukose uansett kjønn, alder eller BMI.

1 Bakgrunn

1.1 Diabetes mellitus

Diabetes mellitus er en kronisk sykdom som skyldes absolutt eller relativ insulinmangel. Insulinmangel, ofte i kombinasjon med insulinresistens, fører til hyperglykemi. På lang sikt kan hyperglykemi føre til hjerte- og karsykdommer, retinopati, nefropati og polyneuropati (1). Diabetes deles inn i type 1 diabetes mellitus (T1DM) og type 2 diabetes mellitus (T2DM). I tillegg til disse to hovedgruppene kommer svangerskapsdiabetes og diabetes som skyldes spesifikke årsaker som for eksempel monogen sykdom (neonatal diabetes og maturity-onset diabetes in the young (MODY)), sykdommer i endokrine pankreas og diabetes forårsaket av medikamenter og kjemikalier (2).

1.1.1 Type 1 diabetes mellitus

Type-1 diabetes mellitus skyldes total insulinmangel som følge av autoimmun destruksjon av β -celler i de langerhanske øyer i pankreas. Insulin er et peptidhormon som øker opptak av glukose i fett- og muskelvev. I tillegg hemmer insulin glykogenolyse, lipolyse og glukoneogenese. Ved insulinmangel vil blodglukose derfor bli høyere. Symptomer på T1DM er økt tørste, hyppig vannlating og vektneidgang. Symptomene utvikler seg over kort tid (2-4 uker) og ofte debuterer sykdommen med ketoacidose.

Noen genetiske faktorer disponerer for utvikling av T1DM og da spesielt human leukocyt antigen (HLA). I teorien kan personer i alle aldre få T1DM.

Letaliteten av T1DM gikk kraftig ned etter at man begynte å behandle sykdommen med insulin. Men fremdeles er det 2-10 ganger økt risiko for tidligere død blant de som har T1DM (3).

Behandlingen ved T1DM er injeksjoner med insulin. Behandlingsmålet for T1DM er HbA_{1c} omkring 53 mmol/mol (tilsvarer HbA_{1c} 7%) (4).

I en gråson mellom diabetes type 1 og type 2 finner vi latent autoimmun diabetes of the adult (LADA). Ved diagnosetidspunktet har pasienten blodprøver som er positive for autoimmune markører for betacelledestruksjon, men har høyere insulinproduksjon enn type 1 diabetes. LADA vil som oftest progrediere til type 1 lignende diabetes, men over lang tid.

1.1.2 Type 2 diabetes mellitus

Type-2 diabetes mellitus er den vanligste formen for diabetes og skyldes insulinresistens og/eller insulinmangel (5). Symptomer på T2DM er økt tørste, hyppig vannlating og vektnedgang og kommer gjerne gradvis, ofte i løpet av noen måneder. Man kan lenge være udiagnostisert med T2DM. I tillegg kan pasientene være plaget med tretthet, slapphet, hudinfeksjoner, urinveisinfeksjoner, pruritus vulvae, balanitt (candidainfeksjoner) eller synsforstyrrelser.

Risikofaktorer for å utvikle T2DM er høy BMI, lite fysisk aktivitet, familiehistorie med diabetes, hypertensjon, lavere utdanning, røyking, høyere alder, svangerskapsdiabetes, polycystisk ovariesyndrom (PCOS) og alvorlig psykisk sykdom (6, 7). I tillegg er HDL kolesterol og triglyserider gode prediktorer for utvikling av T2DM (7).

T2DM behandles først og fremst med livsstilsendringer hvor man anbefaler et kosthold i tråd med Helsedirektoratets kostråd i tillegg til et tilpasset inntak av stivelse og sukker. Pasienten rådes til å være i fysisk aktivitet i moderat til høy intensitet i minst 150 minutter i uken fordelt på tre dager. Hvis dette ikke er tilstrekkelig er neste steg medikamentell behandling med perorale antidiabetika, hvor metformin er førstevalg. I tillegg finnes det flere andre medikamenter man kan bruke hvis metformin alene ikke er tilstrekkelig eller hvis det av enn eller annen grunn ikke kan brukes. Behandlingsmålet for T2DM er det samme som for T1DM, omkring 53 mmol/mol (7%). For yngre og nydiagnostiserte pasienter kan behandlingsmål være omkring 48 mmol/mol (6,5%) (8).

1.1.3 Akutte og kroniske diabeteskomplikasjoner

1.1.3.1. Akutte komplikasjoner

En av de akutte komplikasjonene ved T1DM er ketoacidose. Ved alvorlig eller total mangel på insulin opphører hemmingen av glykogenolyse, lipolyse og glukoneogenese. Man får da økt frigjøring av glukose og fettsyrer og det dannes ketonlegemer som gir acidose. Dette er en alvorlig tilstand som kan føre til koma. Hos pasienter med T2DM kan det oppstå non-ketotisk hyperosmolært koma. Dette er en sjelden og livstruende tilstand med hyperglykemi som oppstår hos pasienter som fortsatt har noe produksjon av insulin.

En annen komplikasjon er hypoglykemi som skyldes overdosering av insulin eller perorale antidiabetika. Blodsukkeret blir da for lavt og dette kan i verste fall føre til krampe eller koma.

1.1.3.2 Kroniske komplikasjoner

De kroniske komplikasjonene til diabetes deles inn i mikrovaskulære og makrovaskulære. Ved mikrovaskulære komplikasjoner er det de små blodkarene som er skadet på grunn av langvarig hyperglykemi og pasienten kan få nefropati, retinopati og polyneuropati.

Ved makrovaskulære komplikasjoner er det de store karene som er affisert av aterosklerotisk sykdom. Diabetesfot er en blanding av mikro- og makrovaskulære komplikasjoner.

For å forebygge makrovaskulære senkomplikasjoner er det en rekke anbefalinger rundt medikamentell behandling for pasienter som har diabetes og som i tillegg har etablert hjerte/karsykdom, hypertensjon og hyperkolesterolemi. Ifølge nasjonale retningslinjer er det anbefalt at alle pasienter med diabetes kommer til en årlig kontroll for å kartlegge risiko for og eventuelt tegn på mikro- og makrovaskulære komplikasjoner. I tillegg bør pasienten jevnlig få en netthinneundersøkelse med tanke på diabetes retinopati.

1.1.4 Prevalens og insidens av type 1 og type 2 diabetes.

Insidens av T1DM er økende i de fleste populasjoner som er studert, og årlig økning av insidens er på gjennomsnittlig 3-4%. I teorien kan personer i alle aldre få T1DM. Det er uvanlig at barn får T1DM i løpet av sitt første leveår. I alle populasjoner ser man en økning i insidens av T1DM fram til 10-15 års alder. I de fleste populasjoner er insidens lavere i aldersgruppen 15-29 enn 0-14 år. I noen populasjoner ser det ut som man får en ny økning i insidens etter 25-30 års alderen (3).

I 2006 ble Barnediabetesregisteret opprettet. Dette er et Nasjonalt medisinsk kvalitetsregister for barne- og ungdomsdiabetes. De står for innsamling av data ved nyoppdaget diabetes (alle typer) og ved årskontroller. Barnediabetesregisteret har også overtatt ansvaret og driften av de allerede eksisterende databasene og biobankene fra Norsk Diabetesregister og Barnediabetes og Kvalitet. Ifølge årsrapporten for 2018 ble det dette året rapportert inn 431 nyoppdagede tilfeller av diabetes hos pasienter yngre enn 18 år, hvor 95 % (n=409) hadde T1DM, 2 % (n=10) T2DM og 2 % (n=8) MODY. Pasientene var i alderen 0-17 år. 369 av pasientene var i

aldersgruppen 0-14 år. Av disse hadde 98 % (n=360) T1DM, 1 % (n=4) T2DM og 1 % (n=5) MODY. Det anslås at 97% av diabetestilfeller blant barn og unge i Norge er T1DM, mens 1% er T2DM og 2% er MODY (9).

Ifølge beregninger Folkehelseinstituttet har gjort i 2017 har omtrent 245 000 (4,7%) nordmenn kjent diabetes. Av disse hadde ca. 28 000 (0,6% av befolkningen) T1DM og 216 000 T2DM. Beregninger er basert på studier som er gjort i Norge. Ifølge en studie (10) hvor det er hentet ut data fra Reseptregisteret i Norge anslås det at 28 000 hadde T1DM i 2013. Andre data fra reseptregisteret viser at 183 000 personer brukte glukosesenkende medikamenter i 2016. Hvis man trekker fra de som har T1DM, så har omtrent 156 000 T2DM. Blodglukosesenkende medikamenter brukes også ved noen tilfeller i behandling av svangerskapsdiabetes, polycystisk ovarisyndrom og fedme. Man har ikke tall på hvor mange dette gjelder. Tall fra fastlegepraksiser i 2005 viste at omtrent 28% av pasientene med T2DM ble behandlet med kost og/eller mosjon og 72% med medikamenter (11). Hvis man da tenker seg at de 156 000 som er beregnet er de 72% som bruker medikamenter, så blir da 100% 216 000 personer med T2DM. Av disse behandles omtrent 60 000 med kosthold og/eller mosjon. Dermed har omtrent 244 000 – avrundet til 245 000 kjent T1DM eller T2DM. I tillegg kan man regne med at en del av befolkningen har udiagnostisert diabetes.

På grunn av livsstilsendringer som fører til en mer stillesittende befolkning og økende overvekt, er prevalensen av befolkningen i verden med diabetes økende og antas å fortsette og øke i årene framover (12). Allikevel viser en studie at insidensen av personer som begynner med blodsukker-senkende legemidler i Norge ikke økte fra 2006-2011 (10). Dette kan tyde på at antallet personer som får diagnosen diabetes type 2 i Norge flater ut. En annen studie (13) viste at mellom 2009-2014 økte prevalensen av T2DM i aldersgruppen 30-89 i Norge fra 4,9% til 6,1%, mens insidensen gikk ned fra 609 tilfeller per 100 000 personår i 2009 til 398 tilfeller per 100 000 personår i 2014. Det var signifikant nedgang i insidens i alle aldersgrupper. Prevalensen av T2DM var høyere hos menn enn hos kvinner (6,8 % mot 5,3 % i 2014) og den økte med alder. I aldersgruppen 30-39 år var prevalensen omkring 1%, 40-49 år ca. 2 %, 50-59 år ca. 6 %, 60-69 år ca. 10%, 70-79 år ca. 14% og i aldersgruppen 80-89 år ca. 15%.

Faktorer som påvirker prevalens er høyere levealder, tidligere debut av diabetes, insidens av diabetes, demografiske endringer og endringer i ratioen av diagnostiserte : udiagnostiserte tilfeller.

I 2012 ble HbA_{1c} innført som det anbefalte primære diagnostiske kriteriet for diagnostikk av diabetes mellitus. En studie (13) fant en liten, men statistisk signifikant endring i insidens rate av diabetes fra september 2012. Fram til dette tidspunktet hadde man sett en årlig nedgang i insidens rate på 12,0%. Fra september 2012 var den årlige nedgangen 7,9%. En årsak til endringen i insidens kan ifølge studien være en økning i ratioen av udiagnostiserte til diagnostiserte individer i populasjonen grunnet en endring i diagnostikk. En annen mulig årsak kan være at noen fastleger muligens har brukt HbA_{1c} som det primære diagnostiske kriteriet før dette ble anbefalt av nasjonale retningslinjer.

1.1.5 Forebygging av type 1 og type 2 diabetes

Den økende prevalensen av diabetes type 1 og type 2 påfører samfunnet økte kostnader hvor den største økonomiske byrden er i forbindelse med behandling av diabetes og diabeteskomplikasjoner og diabetesassosierte sykdommer som for eksempel blindhet, hjerte-kar sykdommer, infeksjoner, nyresvikt og amputasjoner. Det er estimert at det i 2007 døde 3,8 millioner mennesker som følge av diabetes og dens følgetilstander (6).

Akutte og senkomplikasjoner av T1DM gir økt mortalitet og økt risiko for tidlige død blant personer med sykdommen. Forebygging av T1DM er eneste måten å forhindre dette på, men det er per i dag ingen tilgjengelige måter å forebygge T1DM (3).

Det er gjort studier for å undersøke i hvilken grad man kan forebygge T2DM. The Finnish Diabetes Prevention Study (14) så på gjennomførbarhet og effekt av et program laget for å forhindre eller forsinke debut av T2DM blant individer med nedsatt glukosetoleranse. I studien ble 522 overvektige, middelaldrende individer med nedsatt glukosetoleranse delt inn i to grupper, en intervensjonsgruppe og en kontrollgruppe. Alle i intervensjonsgruppen fikk individualisert veiledning med mål om å gå ned i vekt, redusere det totale inntaket av fett og mettet fett, øke inntaket av fiber og mengden fysisk aktivitet. Den kumulative insidensen av diabetes etter fire år var 11% (95% CI 6-15%) i intervensjonsgruppen og 23% (95% CI 17-29%) i kontrollgruppen. Risikoen for diabetes ble redusert med 58% (P<0,001) i

intervensjonsgruppen. Det blir i studien konkludert med at T2DM kan forebygges ved ikke-farmakologisk intervensjon i livsstil hos individer med økt risiko for å utvikle diabetes. En annen studie (15) som så på effekten av intervensjon i The Finnish Diabetes Prevention Study på glukose og lipidmetabolisme, observerte forbedring i biokjemiske parametere i intervensjonsgruppen sammenlignet med kontrollgruppen. Etter det første året av studien så man en forbedring i fastende plasma glukose (-0,2 vs 0,0 mmol/l), 2h plasma glukose (-0,9 vs. -0,3 mmol/l) og HbA_{1c} (-0,1 vs. 0,1%) i intervensjonsgruppen sammenlignet med kontrollgruppen. En studie (16) så på om ikke-farmakologisk livsstilsendring eller bruk av farmakologisk intervensjon med metformin kunne forhindre eller forsinke debut av T2DM hos individer med økt risiko for å utvikle sykdommen. Studien konkluderte med at både ikke-farmakologisk livsstilsendringer og bruk av metformin reduserte insidens av diabetes, men at ikke-farmakologisk intervensjon hadde større effekt på insidens enn bruk av metformin. Med andre ord så kan T2DM forebygges med vektnedgang, kostholdsendringer og økt fysisk aktivitet hos individer som har økt risiko for å få T2DM.

1.1.6 Diagnostikk av diabetes mellitus

For å stille diagnosen diabetes mellitus kan man enten måle fastende plasma-glukose (FPG), oral glukosetoleranse test (OGTT) eller hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}).

Diagnosekriter for diabetes ifølge nasjonale retningslinjer (2) er følgende:

- HbA_{1c} \geq 48 mmol/mol (6,5%)
- Fastende plasma-glukose \geq 7,0 mmol/L
- Oral glukose toleranse-test (OGTT) \geq 11,0 mmol/L

En verdi over diagnostisk grense må verifiseres med en ny prøve. Diagnosen kan også stilles hvis pasienten har tilfeldig plasma-glukose \geq 11,1 mmol/l og symptomer på diabetes.

Fra 2012 anbefalte Helsedirektoratet at HbA_{1c} \geq 6,5 % ble det primære diagnostiske kriteriet. Fram til da var det FPG eller OGTT som ble benyttet for å diagnostisere diabetes mellitus. Fra oktober 2018 skal HbA_{1c} rapporteres med enheten mmol glykert hemoglobin per mol hemoglobin (mmol/mol) og ikke prosentandel glykert hemoglobin (%) slik som tidligere. Den tidligere diagnostiske verdien for diabetes med HbA_{1c} \geq 6,5 % tilsvarer HbA_{1c} \geq 48 mmol/mol.

En undersøkelse fra Tromsø har vist at det ikke er likegyldig hvilket diagnosegrunnlag man bruker for å stille diagnosen diabetes. I den sjette Tromsøundersøkelsen (2007-08) ble det gjennomført en undersøkelse av diabetesprevalens bedømt ut fra ulike diagnostiske metoder (17). Et utvalg deltakere uten selvrapporert diabetes ble invitert til å delta i Tromsø OGTT Study på bakgrunn av deres HbA_{1c}-resultat i Tromsø 6. Studien ble utført fra 2008-2010, og 3520 av i alt 4393 inviterte deltok. 3476 personer gjennomførte OGTT og de fikk også målt HbA_{1c}. Blant disse hadde 294 diabetes, basert på enten glukose-verdier, HbA_{1c} eller begge kriterier. 95 deltakere hadde DM basert på HbA_{1c}, 130 hadde DM basert på OGTT, og 69 hadde diabetes bedømt ut fra begge kriterier.

Når man måler fastende plasma-glukose, må pasienten ha fastet i minst 8 timer før prøvetidspunkt. Oral glukosetoleranse test består i at man måler plasma-glukose like før og 2 timer etter at pasienten har drukket 75 g glukoseblanding. Den første prøven skal være fastende og pasienten skal ikke spise mellom første og andre blodprøve.

Måling av hemoglobin A_{1c} i blodet er den primære metoden for å diagnostisere diabetes mellitus. Hemoglobin A_{1c} dannes ved en irreversibel, ikke-enzymatisk binding av glukose til den N-terminale delen av hemoglobinet β-kjede (18). Erytrocyttene har en levetid på omtrent 120 dager og konsentrasjonen av HbA_{1c} reflekterer glukosenivået i blodet de siste 6-8 ukene. Fordelen med å bruke HbA_{1c} framfor FPG eller OGTT til å stille diagnosen diabetes mellitus er at pasienten ikke behøver å være fastende, man behøver kun en blodprøve og blodprøven er relativt stabil i romtemperatur. HbA_{1c} har ingen døgnvariasjon og påvirkes ikke av akutte effekter av stress eller skade (19). I tillegg korrelerer HbA_{1c} verdi med diabetes komplikasjoner. Grensen på HbA_{1c} ≥ 6,5% er basert på risiko for å utvikle diabetesretinopati. En av begrensningene ved å bruke HbA_{1c} er at noen tilstander endrer levetiden på erytrocytter og kan derfor påvirke HbA_{1c} i blodet. Eksempler på slike tilstander er jernmangelanemi, hemolytisk anemi, noen hemoglobinvarianter og nylig blodtransfusjon (20).

For skille mellom T1DM, T2DM og LADA kan man måle anti-GAD som er auto-antistoffer mot insulinproduserende betaceller i pankreas og fastende C-peptid (2). I betacellene i pankreas produseres proinsulin som spaltes til insulin og C-peptid (21). Ved å måle C-peptid får man et bilde av insulin produksjonen i pankreas. Ved T1DM er anti-GAD positiv og fastende c-peptid er lavt. LADA er også anti-GAD positiv, men har høyere C-peptid ved diagnosetidspunktet enn T1DM. T2DM er anti-GAD negativ. I tillegg til anti-GAD kan man

også måle andre auto-antistoffer som markører for betacelledestruksjon. Disse auto-antistoffene er mot IA2 (en intracellulær del av en proteinfosfatase), insulin (IAA) og sinktransportør T8 (anti-ZnT8).

1.2 Formål

Formålet med oppgaven er å se på prevalensen av diabetes i den syvende Tromsøundersøkelsen (Tromsø 7) basert på HbA_{1c} og serum glukose. Jeg vil undersøke om de to målemetodene gir like resultater med henhold til forekomsten (prevalensen), kjønns- og alderssammensetning av diabetes.

2 Metode

2.1 Tromsøundersøkelsen

Den første Tromsøundersøkelsen (Tromsø 1) ble utført i 1974 hvor 6595 menn i alderen 20-45 år deltok. Grunnen til at kun menn ble invitert var fordi yngre menn hadde mye høyere sykkelighet og dødelighet av hjerte-kar sykdommer. I den andre Tromsøundersøkelsen (1979-80) ble også kvinner invitert. Siden den gang har det blitt utført ytterligere fem Tromsøundersøkelser. Mer enn 45 000 personer har deltatt i en eller flere av de syv undersøkelsene siden starten i 1974. Hensikten med Tromsøundersøkelsen var å finne årsakene til den høye sykkeligheten og dødeligheten av hjerte-kar sykdommer, i tillegg til å finne nye metoder for å forebygge hjerteinfarkt og hjerneslag. Siden den gang har undersøkelsen blitt utvidet til å gjelde også andre områder, deriblant diabetes.

Datasettet jeg har brukt er fra den syvende Tromsøundersøkelsen (2015-16). De som ble invitert var alle innbyggere i Tromsø kommune fra 40 år og oppover. I alt ble 32 591 personer invitert og 65% av de inviterte møtte til undersøkelsen. Totalt 21 083 deltakere i alderen 40-99 år deltok i Tromsø 7 hvorav 10 009 var menn og 11 074 var kvinner. Undersøkelsen bestod av spørreskjema og en hovedundersøkelse (Tromsø 7 del 1). I tillegg ble et utvalg invitert til en spesialundersøkelse (Tromsø 7 del 2).

2.1.1 Spørreskjema

Sammen med invitasjonen fikk alle et fire siders spørreskjema (Q1) som kunne fylles ut digitalt eller på papir. I tillegg ble de inviterte bedt om å fylle ut spørreskjema 2 og et kroppskart med spørsmål om smerte, tretthet og utmattelse. Ved oppmøte fikk deltakerne også et spørreskjema om kosthold som de enten kunne fylle ut og levere inn med en gang eller ettersende i posten.

2.1.2 Hovedundersøkelse (Tromsø 7 del 1)

Alle de oppmøtte deltakerne gjennomgikk hovedundersøkelsen som bestod av målinger av høyde og vekt, midje og hofteomkrets, oksygenmetning i blodet, puls og blodtrykk. I tillegg ble det tatt blodprøver for måling av blant annet HbA_{1c}, glukose, total kolesterol, HDL kolesterol og kreatinin. Det ble tatt spyttprøver og stafylokokk prøver fra nese og hals på et utvalg av deltakere. Alle deltakerne fikk en klinisk undersøkelse av smertefølsomhet, i tillegg til at et utvalg (3800) fikk en tannundersøkelse. Deltakerne møtte opp gjennom hele dagen og det var ingen krav til å være fastende.

2.1.3 Spesialundersøkelse (Tromsø 7 del 2)

Omkring 13 000 personer ble invitert tilbake til del 2, som var en mer omfattende spesialundersøkelse. Disse personene var et tilfeldig utvalg av de som deltok i hovedundersøkelsen, i tillegg til et lite utvalg av tidligere deltakere i Tromsøundersøkelsen. Deltakerne fikk utstyr til å samle inn 3-dagers urin og avføringsprøver. Det ble tatt flere blodprøver i tillegg til prøve til RNA analyse. Blant annet fikk 8330 deltakere målt serum glukose. Det ble også utført kliniske undersøkelser hvor noen deltok på alle undersøkelsene, mens størsteparten gjennomgikk utvalgte undersøkelser. Dette inkluderte EKG, ultralyd av halspulsåre og hjertet, måling av lungefunksjon, lunge- og halslyder, øyeundersøkelser, måling av beintetthet, tester av fysisk og kognitiv funksjonsevne og objektiv måling av fysisk aktivitetsnivå.

2.1.4 Tilbakemelding om prøveresultater

Noen uker etter undersøkelsen fikk deltakerne tilbakemelding om en del av sine egne resultater fra undersøkelsen. Det gjaldt bl.a. høyde, vekt, blodtrykk, kolesterolnivå og om man hadde diabetes, bedømt ut fra HbA_{1c} og serum glukose. Personer uten selvrapportert diabetes som hadde forhøyet HbA_{1c} fikk brev i posten med info. De med HbA_{1c} fra 6,1 - 6,4% fikk råd om å bestille time hos fastlege innen et år, mens de med HbA_{1c} \geq 6,5% ble bedt om å bestille time hos fastlege innen en måned. Deltakere uten kjent diabetes og med blodglukose >20 mmol/l og deltakere med kjent diabetes og blodglukose >25 mmol/l ble kontaktet straks prøvesvaret forelå. En vakttelefonordning rullerte i prosjektadministrasjonen slik at målinger som trengte oppfølging ble håndtert i tråd med retningslinjene, på dag- og kveldstid.

2.2 Datasett

For å få tilgang til datasett fra Tromsøundersøkelsen må man ha en prosjektleder (veileder) som har forskningskompetanse og er tilknyttet forskningsinstitusjonen. Man må sende inn søknad med ønskede variabler og prosjektbeskrivelse. Etter godkjent søknad og utlevering av fil kan man i en tidsbegrenset periode forske på godkjent problemstilling. Når den avtalte prosjektperioden er over, må prosjektleder bekrefte sletting av utlevert data fra Tromsøundersøkelsen, og melde inn publikasjoner fra prosjektet. Ved bruk av anonymisert fil kan man bruke Tromsøundersøkelsens REK godkjennelse og der er ikke behov for egen REK godkjenning. For å bli regnet som «anonymisert datafil» har Tromsøundersøkelsen bestemt at filen må inneholde få variabler (< 20) og at noen av variablene utleveres i kategori-format. Dette for å minske risiko for bakveis-identifisering av deltakere.

Datasettet jeg fikk utdelt var en anonymisert datafil som inneholdt data på 21 083 personer fra Tromsø 7. Variablene i datasettet var aldersgruppe, kjønn, timer siden siste måltid, plasma glukose, HDL kolesterol, triglyserider, HbA_{1c} (oppgitt i %), selvrapportert diabetes, om deltakerne bruker insulin eller antidiabetika i tablettform, BMI kategorier, BMI percentil menn og kvinner og livvidde percentil menn og kvinner. I tillegg fikk jeg utlevert glukoseverdi fra del 2 av Tromsø 7, der det ble gjort en ny glukose måling av en andel av deltakerne. På 8330 av deltakerne har datasettet variabelen glukose 2 og på 8339 av deltakerne variabelen tid siden siste måltid 2.

I datasettet jeg fikk utlevert er HbA_{1c} oppgitt i % og derfor er det % jeg blir å benytte meg av og ikke mmol/mol selv om det er den nye standarden.

Datasettet mangler noen HbA_{1c}-verdier og noen glukose- verdier på deltakere. Personer med manglende verdier har jeg valgt å ekskludere fra studien. Totalt har jeg data på 21 083 personer. 270 deltakere ble ekskludert grunnet manglende HbA_{1c} verdier, 9 ble ekskludert grunnet manglende glukose verdier, 26 deltakere grunnet manglende variabel «tid siden siste måltid» og 593 deltakere ble ekskludert grunnet manglende variabel «diabetes». Når disse personene er ekskludert, har jeg data på 20 185 personer (se figur 1).

2.3 Statistikk

Diabetes ble definert som en måling av HbA_{1c} $\geq 6,5\%$, fastende serumglukose $\geq 7,0$ mmol/l eller ikke-fastende serumglukose $\geq 11,1$ mmol/l blant deltakere som ikke hadde selvrapportert diabetes. For at det skal være fastende serumglukose må det være 8 timer eller mer siden siste måltid. For å finne ut hvor mange som har selvrapportert og nyoppdaget diabetes, fordelingen av diabetes på kjønn, alder og BMI og hvor mange nye tilfeller som detekteres av de ulike diagnosekriteriene har jeg brukt krysstabeller.

I datasettet har jeg gjort alle som svarte at de tidligere har hatt diabetes om til at de ikke har diabetes nå. Det samme jeg har gjort med de som har svart at de tidligere har brukt insulin eller antidiabetika i tablettform.

For å finne ut hvor mange som har nyoppdaget diabetes blant de som ikke har selvrapportert diabetes har jeg laget nye variabler basert på de forskjellige diagnosekriteriene. Variablene kategoriserer HbA_{1c} $\geq 6,5\%$ og $<6,5\%$, fastende serum glukose $\geq 7,0$ mmol/mol og $<7,0$ mmol/mol og ikke-fastende serum glukose $\geq 11,1$ mmol/mol og $<11,1$ mmol/mol. I tillegg har jeg laget en del andre variabler som jeg har satt i krysstabell for å komme fram til resultatene. All databehandling er utført i STATA versjon 16 (StataCorp, College Station, TX, USA).

De kategoriske variablene er presentert som antall (n) med prosentandel (%), mens de kontinuerlige variablene er angitt som gjennomsnitt og standardavvik (SD).

3 Resultater

20 185 personer ble inkludert i studien. 10 554 (52,3%) av deltakerne er kvinner og 9631 (47,7%) menn. Deltakerne er i alderen 40 - 95 år (middelverdi 55,2 år \pm 11,4). Totalt har 20 130 av deltakerne oppgitt BMI kategori. 6497 (32,3%) har BMI <25 kg/m², 8820 (43,8%) har BMI 25-29 kg/m² og 4813 (23,9%) har BMI \geq 30 kg/m². Deltakerne har glukoseverdier fra 1,9 - 30,7 mmol/L (middelverdi 5,5 mmol/L \pm 1,5), HbA_{1c} verdier fra 3,2 - 15,6% (middelverdi 5,7% \pm 0,7), triglyserider fra 0,2 - 23,45 mmol/L (middelverdi 1,5 mmol/L \pm 0,9) og HDL kolesterol fra 0,2 - 5,6 mmol/L (middelverdi 1,6 mmol/L \pm 0,5).

Deltakerne fikk målt enten fastende eller ikke-fastende serum glukose. 1 590 (7,9%) av de 20 185 deltakerne som er tatt med i studien har fastende glukoseverdier, mens 18 595 (92,1%) har ikke-fastende glukoseverdier. Samtlige av de 20 185 deltakere som er tatt med i studien har HbA_{1c} verdier.

Av tabell 1 fremgår det at totalt 1 330 deltakere har diabetes, 985 har selvrapportert diabetes og 345 deltakere har diabetes som er oppdaget under screening i Tromsø 7. 200 (20,3%) av de som har selvrapportert diabetes bruker ikke glukosesenkende medikamenter.

Prevalensen av selvrapportert og nyoppdaget diabetes er høyere blant menn (7,8%) enn blant kvinner (5,5%) og høyere blant de som er \geq 65 år (11,7%) enn de som er <65 år (4,7%).

Prevalensen av diabetes øker med økende BMI, 0,6% av de med BMI <25 kg/m² har nyoppdaget diabetes, 1,3% av de som er i kategorien overvektig (BMI 25-29 kg/m²) har nyoppdaget diabetes, mens 3,9% av de som havner i kategorien fedme (BMI \geq 30 kg/m²) har nyoppdaget diabetes (tabell 1).

3.1 Deltakere uten selvrapportert diabetes

19 200 (95,1%) av deltakerne har ikke selvrapportert diabetes. Blant disse er 10 107 (52,6%) kvinner og 9093 (47,4%) menn. Alderen på deltakerne i denne gruppen er fra 40-95 år (middelverdi 54,9 år \pm 11,3). De har glukoseverdier fra 2,5 - 25,9 mmol/L (middelverdi 5,3 mmol/L \pm 1), HbA_{1c} fra 3,2 - 12,8 % (middelverdi 5,6% \pm 0,4), HDL kolesterol fra 0,2 - 5,6 mmol/L (middelverdi 1,6 mmol/L \pm 0,5) og triglyserider fra 0,2 - 23,45 mmol/L (middelverdi 1,5 mmol/L \pm 0,9). 19 152 av de 19 200 har oppgitt BMI kategori. Av disse har 6353 (33,2%) BMI < 25 kg/m², 8422 (44%) har BMI mellom 25 og 29 kg/m² og 4377 (22,8%) har BMI \geq 30 kg/m².

Det ble oppdaget 345 nye tilfeller av diabetes ved screening i Tromsø 7. Tabell 2 viser forekomsten av diabetes basert på hhv HbA_{1c} og serum glukose. 256 (74,2%) av de med nyoppdaget diabetes ble detektert kun av HbA_{1c}, 25 (7,3%) kun av serumglukose og 64 (18,6%) ble detektert av både HbA_{1c} og serumglukose.

4 Diskusjon

I denne studien har vi funnet at HbA_{1c} detekterer en betydelig større andel individer med diabetes enn serumglukose. Dette gjelder uansett kjønn, alder eller BMI. Hvis man ser på individene med diabetes som ikke detekteres av HbA_{1c}, kun serumglukose, så er denne andelen større blant de med BMI <25 kg/m², blant de som er <65 år og blant menn. Andelen av de som har diabetes detektert kun av HbA_{1c} og som ikke detekteres av serumglukose er større blant de som er ≥ 65 år og blant kvinner enn menn. Totalt hadde 7,2% diabetes basert kun på serumglukose, mens 74,2% hadde diabetes som kun ble detektert av HbA_{1c}. Blant deltakerne i Tromsø OGTT Study (17) så man at OGTT detekterte flest tilfeller av diabetes blant de ≥ 65 år, spesielt kvinner, mens HbA_{1c} fanget opp flest tilfeller blant de yngre og de med lav BMI. I Tromsø 7 ble det ikke utført OGTT, men kun målt fastende og ikke- fastende plasma glukose, så kan man diskutere hvor sammenlignbart resultatene vi har fått er med resultatene fra Tromsø OGTT Study. I denne studien var det en betydelig større andel med diabetes som ble fanget opp av HbA_{1c} sammenlignet med Tromsø OGTT Study.

Det observeres noen forskjeller i biokjemiske parametere mellom de som har fått detektert diabetes av kun HbA_{1c}, kun serumglukose eller HbA_{1c} og serumglukose. De som har diabetes detektert kun av serum glukose har høyere gjennomsnittlig serum HDL og lavere gjennomsnittlig serum triglyserider og HbA_{1c} sammenlignet med de som har fått detektert diabetes etter andre kriterier. De som har diabetes detektert av både HbA_{1c} og serumglukose er den gruppen som har lavest gjennomsnittlig serum HDL kolesterol og høyest gjennomsnittlig serum triglyserider og HbA_{1c}.

7 479 av deltakerne har oppgitt fastende og ikke-fastende serumglukoseverdier fra Tromsø 7 del 1 og del 2. 34 av deltakerne som ikke er definert som nye tilfeller av diabetes ved første undersøkelse har diabetes basert på serum glukose i del 2. 17 deltakere som er definert som nye tilfeller i Tromsø 7 del 1, men ikke del 2, og 21 deltakere er definert som nye tilfeller ved

måling av serumglukose både i del 1 og del 2. Det er usikkert om de som hadde forhøyet serumglukose i del 1 har fått oppstart av en eller annen form for glukosesenkende behandling i tiden mellom del 1 og del 2 av Tromsø 7. Det ideelle hadde vært og hatt to målinger av HbA_{1c} og serumglukose slik som retningslinjene anbefaler.

4.1 Styrker og svakheter

En av styrkene med studien er at man får fanget opp de med diabetes som ikke får behandling med glukosesenkende medikamenter. I studier hvor det er blitt hentet data fra reseptregister fanger man ikke opp disse deltakerne. Det er estimert at 20-40% av pasienter med T2DM behandles uten medikamenter (10, 13). 20,3% av de med selvrapportert diabetes i Tromsø 7 brukte ikke glukosesenkende medikamenter. En ulempe med en slik undersøkelse er at det kan oppstå sorteringsbias. Tromsøundersøkelsen er en frivillig undersøkelse hvor de inviterte selv velger om de skal være med. Det kan tenkes at dette utelukker noen grupper, som for eksempel eldre som enten er på institusjon eller som er for skrøpelige og syke til å komme seg til undersøkelsen. En annen mulig feilkilde er rapporteringsbias. 54 av de 19 200 deltakerne som ikke hadde selvrapportert diabetes rapporterer at de bruker blodglukosesenkende medikamenter. Tromsøundersøkelsen hadde personell som motiverte og hjalp deltakerne med å fylle ut spørreskjemaene. Allikevel er det alltid en mulighet for at det oppstår feil i rapportering, enten fordi noen ønsker å holde tilbake informasjon om sensitive temaer eller at deltakerne har misforstått spørsmålet eller ikke lest det nøye nok.

En av svakhetene med studien er at ikke alle deltakerne møtte fastende til undersøkelsen. Bare 7,9% av deltakerne som er inkludert i studien var fastende. De som har ≥ 8 timer siden forrige måltid regnes som fastende. Det betyr at de som har 7 timer siden forrige måltid regnes som ikke-fastende, selv om det bare er en times forskjell. Det er en mulighet for at personer med <8 timer siden forrige måltid som ikke fikk diagnosen diabetes basert på ikke-fastende serum glukose ville fått diagnosen diabetes basert på fastende serum glukose. Dermed kan det tenkes at det er flere individer som har diabetes som ikke blir fanget opp. Studiedesignet er altså ikke gunstig for problemstillingen i oppgaven. Det hadde vært mer ønskelig og fått målt HbA_{1c} og gjort en OGTT på alle slik det ble gjort i Tromsø OGTT study (17).

En annen svakhet er at vi vet ikke hvilken type diabetes deltakerne har ettersom vi kun har

oppgitt verdier for HbA_{1c} og serumglukose og hvor mange som har selvrapportert diabetes uten at det er spesifisert hvilken type det er snakk om. Derfor kan man anta at prevalensen av er T2DM noe overestimert, da det må antas at noen har T1DM.

Andelen udiagnostiserte tilfeller av diabetes var 26% i Tromsø 7. Hyperglykemi over lang tid kan føre til kroniske komplikasjoner i form av hjerte-karsykdommer, nefropati, retinopati og polyneuropati. Dette gir økt risiko for tidlig død og påfører samfunnet økte kostnader i forbindelse med behandling og oppfølging av komplikasjoner og diabetesassosierte følgetilstander. Det er derfor viktig for både pasienten og for samfunnet at man fanger flest mulig med diabetes slik at man kan forebygge komplikasjoner.

5. Konklusjon

I denne oppgaven skulle jeg se på prevalensen av diabetes i den syvende Tromsøundersøkelsen (Tromsø 7) basert på HbA_{1c} og serum glukose og om de to målemetodene gir like resultater med henhold til forekomsten (prevalensen), kjønns- og alderssammensetning av diabetes. De to ulike målemetodene resulterer i stor forskjell i prevalens av diabetes. HbA_{1c} detekterer flere individer med diabetes uansett alder, kjønn eller BMI en serumglukose gjør. I Tromsø OGTT Study detekterte OGTT flere individer med diabetes enn det serum glukose har gjort i denne oppgaven. Studiedesignet i denne oppgaven er ikke gunstig for problemstillingen.

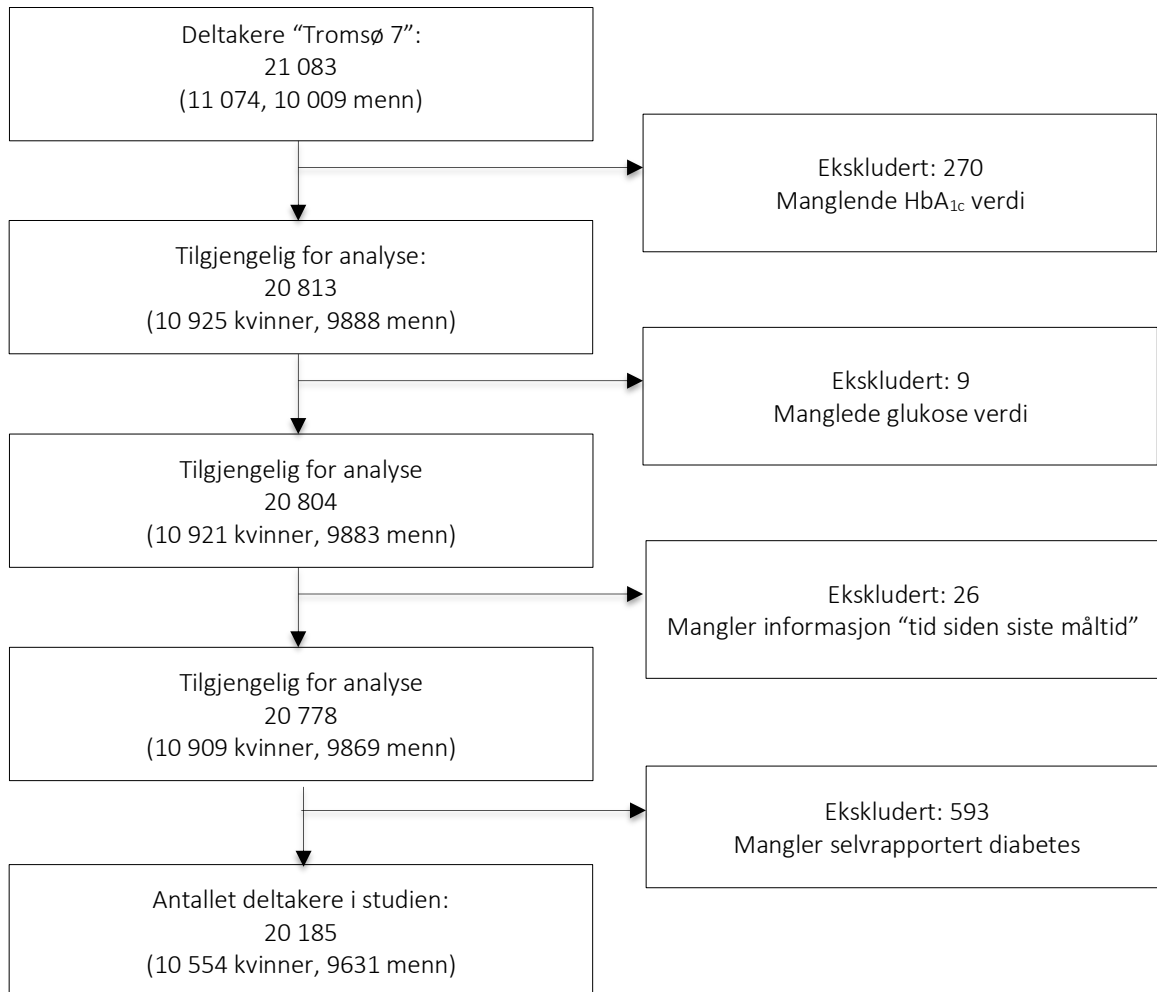
Referanser

1. Orasanu G, Plutzky J. The pathologic continuum of diabetic vascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(5 Suppl):S35-42.
2. Helsedirektoratet. Diabetes nasjonalfaglig retningslinje: 1. Diagnostikk av diabetes, risikovurdering og oppfølging av personer med høy risiko for å utvikle diabetes 2020, 15 april [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/diabetes/diagnostikk-av-diabetes-risikovurdering-og-oppfolging-av-personer-med-hoy-risiko-for-a-utvikle-diabetes/diagnostiske-kriterier-for-diabetes>].
3. Stene LC, Harjutsalo V, Moltchanova E, Tuomilehto J. Epidemiology of Type 1 Diabetes. *Textbook of Diabetes* 2017. p. 29-42.
4. Helsedirektoratet. Diabetes. Nasjonal faglig retningslinje: 5.1. Insulinbehandling og behandlingsmål ved diabetes type 1 2016, 14 september [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/diabetes/behandling-med-blodsukkersenkende-legemidler-ved-diabetes/insulinbehandling-og-behandlingsmal-ved-diabetes-type-1#behandlingsmal-ved-diabetes-type-1>].
5. Løvås K HE. Endokrinologi – en medisinsk lærebok. Oslo: Gyldendal Norsk Forlag AS; 2017.
6. Ma RCW, Tong PCY. Epidemiology of Type 2 Diabetes. *Textbook of Diabetes* 2017. p. 43-64.
7. Joseph J, Svartberg J, Njolstad I, Schirmer H. Incidence of and risk factors for type-2 diabetes in a general population: the Tromso Study. *Scand J Public Health.* 2010;38(7):768-75.
8. Helsedirektoratet. 5.2. Blodsukkersenkende behandling og behandlingsmål ved diabetes type 2 2016, 14 september [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/diabetes/behandling-med-blodsukkersenkende-legemidler-ved-diabetes/blodsukkersenkende-behandling-og-behandlingsmal-ved-diabetes-type-2#behandlingsmal-for-hba1c-ved-diabetes-type-2>].
9. Skriverhaug T KSJ, Kamaleri Y. Barnediabetesregisteret; Årsrapport 2018 med plan for forbedringstiltak. 2019, oktober.
10. Strom H, Selmer R, Birkeland KI, Schirmer H, Berg TJ, Jenum AK, et al. No increase in new users of blood glucose-lowering drugs in Norway 2006-2011: a nationwide prescription database study. *BMC Public Health.* 2014;14:520.
11. Cooper JG, Claudi T, Jenum AK, Thue G, Hausken MF, Ingskog W, et al. Quality of Care for Patients With Type 2 Diabetes in Primary Care in Norway Is Improving. Results of cross-sectional surveys of 33 general practices in 1995 and 2005. 2009;32(1):81-3.
12. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;87(1):4-14.
13. Ruiz PLD, Stene LC, Bakken IJ, Haberg SE, Birkeland KI, Gulseth HL. Decreasing incidence of pharmacologically and non-pharmacologically treated type 2 diabetes in Norway: a nationwide study. *Diabetologia.* 2018;61(11):2310-8.
14. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus by Changes in Lifestyle among Subjects with Impaired Glucose Tolerance. *New England Journal of Medicine.* 2001;344(18):1343-50.
15. Lindström J, Louheranta A, Mannelin M, Rastas M, Salminen V, Eriksson J, et al. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS). Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. 2003;26(12):3230-6.
16. Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metformin. *New England Journal of Medicine.* 2002;346(6):393-403.
17. Hutchinson MS, Joakimsen RM, Njolstad I, Schirmer H, Figenschau Y, Svartberg J, et al. Effects of Age and Sex on Estimated Diabetes Prevalence Using Different Diagnostic Criteria: The Tromso OGTT Study. *Int J Endocrinol.* 2013;2013:613475.

18. Burtis C. A BDE. Tietz Fundamentals of clinical chemistry and molecular diagnostics. St. Louis: Elsevier Saunders; 2015.
19. Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, Gregg EW, Ford ES, Geiss LS, et al. Prevalence of Diabetes and High Risk for Diabetes Using A1C Criteria in the U.S. Population in 1988–2006. *Diabetes Care*. 2010;33(3):562-8.
20. Little RR, Sacks DB. HbA1c: how do we measure it and what does it mean? *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. 2009;16(2):113-8.
21. biokjemi Nsfm. Nasjonal brukerhåndbok i Medisinsk Biokjemi, C-peptid 2019, 25 april
[Available from:
https://www.prosedyrer.no/index.php?action=showtopic&topic=d2aa87b1f014a824d57c&book_request=biokjemi&highlight=true.

Figurer og tabeller

Figur 1: Eksklusjonskriter



Tabell 1: Deltakere i Tromsø 7 etter diabetes status

Kategori	Subkategori	Alle deltakere	Deltakere uten diabetes	Deltakere med diabetes n (% av alle deltakere)		
				Selvrapportert diabetes	Tromsø 7 - oppdaget med blodprøve:	Totalt
					HbA _{1c} eller serumglukose eller begge to	
Alle		20 185	18 855	985 (4,9%)	345 (1,7%)	1 330 (6,6%)
Kjønn	Kvinner	10 554	9 978	447 (4,2%)	129 (1,2%)	576 (5,5%)
	Menn	9 631	8 877	538 (5,6%)	216 (2,2%)	754 (7,8%)
Alder (år)	< 65	14 678	13 992	518 (3,5%)	168 (1,1%)	686 (4,7%)
	≥ 65	5 507	4 863	467 (8,5%)	177 (3,3%)	644 (11,7%)
BMI (kg/m ²)	Ukjent	55	45	7	3	10
	< 25	6 497	6 314	144 (2,2%)	39 (0,6%)	183 (2,8%)
	25-29	8 820	8 306	398 (4,5%)	116 (1,3%)	514 (5,8%)
	≥ 30	4 813	4 190	436 (9,1%)	187 (3,9%)	623 (12,9%)
HDL kolesterol (mmol/l) *		1,6 ± 0,5	1,6 ± 0,5	1,3 ± 0,4	1,3 ± 0,4	1,3 ± 0,4
Triglyserider (mmol/l) *		1,5 ± 0,9	1,5 ± 0,9	2,0 ± 1,3	2,2 ± 1,8	2,1 ± 1,4
HbA _{1c} (%) *		5,7 ± 0,6	5,6 ± 0,3	7,4 ± 1,3	7,1 ± 1,1	7,3 ± 1,3

*gjennomsnitt ± standardavvik

Tabell 2: Screening- diabetes oppdaget i Tromsø 7 blant de som ikke har selvrapportert diabetes

Kategori	Subkategori	Screeningoppdaget diabetes n (% av total)			
		Kun HbA _{1c}	Kun serumglukose (fastende eller ikke fastende)	HbA _{1c} + serumglukose	Total
Alle		256 (74,2%)	25 (7,3%)	64 (18,6%)	345
Kjønn	Kvinner	104 (80,6%)	7 (5,4%)	18 (14,0%)	129
	Menn	152 (70,3%)	18 (8,3%)	46 (21,3%)	216
Alder (år)	< 65	114 (67,9%)	17 (10,1%)	37 (22,0%)	168
	≥ 65	142 (80,2%)	8 (4,5%)	27 (15,3%)	177
BMI (kg/m ²)	Ukjent	2	0	1	3
	<25	28 (71,8%)	5 (12,8%)	6 (15,4%)	39
	25-29	88 (75,9%)	9 (7,8%)	19 (16,4%)	116
	≥ 30	138 (73,8%)	11 (5,9%)	38 (20,3%)	187
HDL kolesterol (mmol/l) *		1,3 ± 0,4	1,4 ± 0,5	1,2 ± 0,4	1,3 ± 0,4
Triglyserider (mmol/l) *		2,01 ± 1	1,6 ± 0,6	3,2 ± 3,5	2,2 ± 1,8
HbA _{1c} (%) *		6,8 ± 0,5	6,0 ± 0,3	8,5 ± 1,6	7,1 ± 1,1

*gjennomsnitt ± standardavvik

Tabell 3: Prevalens av nyoppdaget og selvrapportert diabetes i ulike aldersgrupper blant menn og kvinner i Tromsø 7

Kjønn	Aldersgruppe (år)	Alle deltakere	Deltakere uten selvrapportert diabetes	Deltakere med diabetes		
				Selvrapportert diabetes N (% av total)	HbA _{1c} N (%)*	Serumglukose N (%)*
Kvinner	40-49	3 282	3212	70 (2,1%)	11 (0,3%)	7 (0,2%)
	50-59	3 127	3032	95 (3,0%)	34 (1,1%)	3 (0,1%)
	60-69	2 534	2396	138 (5,5%)	35 (1,5%)	10 (0,4%)
	70-79	1 248	1136	112 (9,0%)	29 (2,6%)	2 (0,2%)
	80+	363	331	32 (8,8%)	13 (3,9%)	3 (0,9%)
Menn	40-49	2 966	2891	75 (2,5%)	29 (1,0%)	19 (0,7%)
	50-59	2 689	2563	126 (4,7%)	33 (1,3%)	12 (0,5%)
	60-69	2402	2215	187 (7,8%)	61 (2,8%)	17 (0,8%)
	70-79	1 259	1140	119 (9,5%)	51 (4,5%)	15 (1,3%)
	80+	315	284	31 (9,8%)	24 (8,5%)	1 (0,4%)

*% av deltakere uten selvrapportert diabetes

Tabell 4: Serumglukose for individer som deltok i Tromsø 7 del 1 og del 2.

Serumglukose Tromsø 7 del 1	Serumglukose Tromsø 7 del 2		Total
	Fastende serum glukose < 7,0 mmol/l eller ikke-fastende serumglukose < 11,1 mmol/l	Fastende serum glukose ≥ 7,0 mmol/l eller ikke-fastende serumglukose ≥ 11,1 mmol/l	
Fastende serum glukose < 7,0 mmol/l eller ikke-fastende serumglukose < 11,1 mmol/l	7407	34	7 441
Fastende serum glukose ≥ 7,0 mmol/l eller ikke-fastende serumglukose ≥ 11,1 mmol/l	17	21	38
Total	7 424	55	7 479

<p>Referanse: Ruiz PLD, Stene LC, Bakken IJ, Haberg SE, Birkeland KI, Gulseth HL. Decreasing incidence of pharmacologically and non-pharmacologically treated type 2 diabetes in Norway: a nationwide study. <i>Diabetologia</i>. 2018;61(11):2310-8.</p>			<p>Studiedesign: Kohortestudie</p>
			<p>Grade – kvalitet: middels</p>
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
<p>Undersøke trender i insidens og prevalens av type-2 diabetes i Norge i perioden 2009-2014</p>	<p>Deltakere: Alle innbyggere i Norge i alderen 30-89 i perioden 2009-2014 (>3,2 millioner deltakere). Deltakerne ble fulgt fra 1 januar 2009, fra de fylte 30 år eller et år fra de immigrerte til Norge.</p>	<p>Prevalens av T2DM i Norge økte fra 4,9 % til 6,1 % fra 2009-2014 i totalpopulasjonen mellom 30-89 år.</p>	<p>Sjekkliste: Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? Ja. Alle innenfor 30-89 år i hele Norge som ikke hadde diabetes fra før eller brukte glukose senkende medikamenter er tatt med. Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/ gjennomføring? Det er tatt hensyn til alder, kjønn, fødselsdato, emigrasjon, immigrasjon, utdanningsnivå og fødselssted.</p>
Konklusjon	<p>Deltakerne ble fulgt inntil de fikk diabetes diagnose, fikk utskrevet blodglukose senkende medikamenter, emigrerte, døde, fylte 90 år eller til slutten av studien.</p>	<p>T2DM hadde høyere prevalens hos menn enn kvinner (6,8% vs 5,3% i 2014) og prevalensen økte med alder. Insidensrate: 488,2 per 100 000 personår.</p>	<p>Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/ gjennomføring? Det er tatt hensyn til alder, kjønn, fødselsdato, emigrasjon, immigrasjon, utdanningsnivå og fødselssted.</p>
<p>Insidens av type 2 diabetes er minkende, men prevalensen er økende.</p>	<p>Eksklusjonskriterier: personer med diabetes eller som brukte glukose senkende medikamenter ved studiestart.</p>	<p>Nedgang i insidens i alle aldersgrupper gjennom studieperioden, både for farmakologisk og ikke farmakologisk behandlet.</p>	<p>Hva diskuterer forfatterne som: Styrke: bruk av nasjonale registre med nesten komplett registrering av data. Data som er brukt er både fra spesialisthelsetjenesten og primærhelsetjenesten, i tillegg til data om <u>antidiabetika</u> gitt ut fra apoteker. Enormt mange deltakere. Ingen frafall.</p>
Land			
Norge	<p>Datagrunnlag: Data ble samlet fra Reseptregisteret, Norsk Pasient Register (NPR) og primærhelsetjenestens database (PCD).</p>	<p>Nedgang i insidens fra 609 tilfeller per 100 000 person år i 2009 til 398 tilfeller per 100 000 person år i 2014. Den årlige nedgangen var 10,1 %. Den største nedgangen i insidens var i aldersgruppen 70-89.</p>	<p>Svakhet: Ingen data om laboratoriefunn. Fikk derfor ikke validert klassifiseringen av diabetes basert på variabler som for eksempel antistoffer eller c-peptid. I disse registrene blir det ikke registrert medikamenter eller diagnoser fra sykehjem. Klassifisering av prevalens tilfeller som insidens tilfeller. Gjelder for personer som ikke behandles med <u>antidiabetika</u> eller hvor diagnosen ikke blir registrert pga andre diagnoser. Annen litteratur som styrker/svekker resultatene? En norsk og en svensk studie som begge viser en nedgang i nye brukere av glukose senkende medikamenter, selv med økende prevalens av diabetes. Har resultatene plausible biologiske forklaringer? Kan skyldes økt ratio i udiagnostisert/diagnostiserte individer etter endring i diagnostisk aktivitet. Kan skyldes bytte til HbA1c. Slankeoperasjoner Færre som røyker.</p>
År data innsamling			
1. Januar 2009 - 31. Desember 2014	<p>Informasjon om alder, kjønn, død og emigrasjon ble hentet fra Nasjonale register. Statistisk sentralbyrå var behjelpelig med informasjon om fødested, utdanning og utdanningsnivå. Type 2 diabetes fra register-baserte data ble definert ved minst en registrering av type 2 diabetes diagnose og bruk av ikke-insulin glukosesenkende medikamenter, eller to registreringer hvis personen ikke brukte ikke-insulin glukosesenkende medikamenter.</p> <p>Assosiasjoner mellom risikofaktorer og type 2 diabetes ble vurdert ved å bruke Cox regresjon. Poisson regresjon ble brukt til å regne årlig prosentvis forskjell i insidens. For å undersøke om tidstrend i insidens endret seg etter at HbA_{1c} ≥48 mmol/mol (6.5%) ble anbefalt for å diagnostisere diabetes I Norge (September -12), ble det brukt avbrutte tidsserie analyser.</p>	<p>Det ble funnet en liten, men signifikant reduksjon i raten av endring i insidens siden september 12, da HbA_{1c} ble anbefalt for som kriterier for diabetes diagnostisering. Mens det var en 12,0% nedgang per år fram til dette punktet, var nedgangen i insidens 7,9% per år etter dette.</p>	

Referanse: Strom H, Selmer R, Birkeland KI, Schirmer H, Berg TJ, Jennum AK, et al. No increase in new users of blood glucose-lowering drugs in Norway 2006-2011: a nationwide prescription database study. BMC Public Health. 2014;14:520			Studiedesign: Kohortestudie
			Grade - kvalitet Middels
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
<p>Å beskrive tidstrender i prevalens og insidens av bruk av blodglukosesenkende medikamenter i forhold til kjønn og alder i Norge mellom 2005-2011.</p>	<p>Deltakere: Befolkningen i Norge i datainnsamlingsperioden.</p> <p>Hovedutfall: Individuer med minst en utlevering av insulin og analoger og ikke-insulin glukosesenkende medikamenter i løpet av et kalenderår ble regnet som prevalent bruker.</p> <p>Insidens av nye brukere ble definert som individer som fikk utlevert blodsukkersenkende medikamenter minst en gang i løpet av et kalenderår, men som samtidig ikke hadde fått utlevert den type medikament i løpet av 24 mnd før utlevering.</p> <p>Datagrunnlag: Reseptregisteret: data om resepter og utlevering av glukosesenkende medikamenter fra norske apoteker i perioden 1 januar 2004 til 31 desember 2011.</p> <p>Statistisk sentralbyrå: Størrelsen på populasjonen i datainnsamlingsperioden fordelt på alder og kjønn for hvert kalenderår ble hentet fra SSB.</p> <p>Statistiske metoder Personår for å beregne insidensrate ble estimert fra middelverdi av populasjonsstørrelse for hvert kjønn, aldersgruppe og kalenderår. Innflytelse av alder og kjønn og test av trend for kalenderår ble modellert av Poisson regresjon ved å bruke STATA versjon 13 (StataCorp LP, College Station, TX, USA). <u>Insidens rate ratio (IRR) per år ble kalkulert og interaksjon mellom kalenderår og alder ble testet av sannsynlighets ratio test.</u></p>	<p>Hovedfunn Prevalens av bruk av blodglukosesenkende medikamenter:</p> <ul style="list-style-type: none"> - I 2011 fikk 156 540 (3,2%) utlevert blodglukosesenkende medikamenter sammenlignet med 117 541 (2,5%) i 2005. Prevalensen økte med alder. Etter fylte 40 år var prevalens høyere blant menn enn blant kvinner. Prevalensen toppet seg ved 76 år (12,4%) blant menn og ved 80 år (9,9%) blant kvinner. - Prevalens av OAD bruk økte fra 1,8% i 2005 til 2,4 % i 2011. Det var økt bruk i alle aldersgruppe og økningen var større blant menn enn blant kvinner. <p>Insidens i bruk av blodglukosesenkende medikamenter:</p> <ul style="list-style-type: none"> - I 2011 var den totale insidensraten signifikant lavere enn året før. - Reduksjon i insidens av OAD bruk i løpet av studieperioden var stort sett begrenset til aldersgruppen 70+ (IRR per år = 0,97 (95% CI 0,96-0,98) blant menn og IRR= 0,95 (CI 0,94-0,96) hos kvinner) men en svakere signifikant reduksjon ble også observert for aldersgruppen 50-69 år (IRR per år = 0,99 (95% CI 0,98-1,00) blant menn og IRR = 0,98 (95% CI 0,97-0,99) blant kvinner. - Alt i alt var det ingen signifikant trend i insidens av bruk av kun insulin blant menn (IRR per år = 1.01 (95% CI 0.98-1.03) men en svak økning blant kvinner (IRR per år = 1.03 (1.01-1.05) 	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Formålet er klart formulert. • Gruppene er rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe (hele Norges befolkning) og de var sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer. Individene var representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon. <p>Hva diskuterer forfatterne som:</p> <p>Styrke</p> <ul style="list-style-type: none"> - Komplett dekning av hele Norges befolkning <p>Svakhet</p> <ul style="list-style-type: none"> - Studien dekker ikke de som blir behandlet for diabetes med kun livsstilsendringer. Det kan dermed tenkes at prevalensen av diabetes, spesielt type 2, blir underestimert. Studier i Norge fra 1995-2005 rapporterte at 20-35% blir behandlet med kun livsstilsendringer. - Klassifiseringen av type 1 og type 2 er vanskelig. - Mangel på individuelle data på pasienter innlagt i institusjon. - At personer som allerede bruker glukosesenkende midler flytter til Norge og dermed blir tatt for å være ny bruker av antidiabetika. - Metformin brukes til behandling av PCOS, dermed kan det tenkes at noen av de som fikk utlevert metformin ikke har diabetes, men PCOS.
Konklusjon-			
Selv om prevalens av bruk av orale antidiabetika (OAD) har økt de siste årene, er insidensen av bruk stabil eller redusert. Dette kan indikere at økningen av nye diabetestilfeller begynner å nå et platå.			
Land			
Norge			
År data innsamling			
1 Januar 2004 til 31 Desember 2011			

