



UPPSALA
UNIVERSITET

SKRIFTLIG RAPPORT
Läkarprogrammet, självständigt arbete (30 hp)

Uppkomst av pseudoexfoliationer

Av: Lovisa Winblad von Walter

Handledare: Curt Ekström

Datum: 2018-05-15

Innehållsförteckning

Populärvetenskaplig sammanfattning	3
Abstract	4
Bakgrund.....	5
Pseudoexfoliationer	5
Förekomst och riskfaktorer	5
Patogenes	6
Pseudoexfoliationer och glaukom	7
Pseudoexfoliationer och genetik	8
Systemisk förekomst av pseudoexfoliationer	9
Syfte.....	10
Metod	10
Studiedesign	10
Kohortens sammansättning.....	10
Basal undersökning.....	13
Datainsamling.....	13
Statistisk analys	14
Etiskt tillstånd	14
Resultat.....	15
Incidens och riskfaktorer	15
Diskussion	18
Slutsats	20
Referenser.....	21

Populärvetenskaplig sammanfattning

Bakgrund

Pseudoexfoliationer kan man se som vitaktiga utfällningar i ögats främre delar med hjälp av ögonmikroskop. Dessa består av proteiner som aggregerat samman och kan försvåra utflödet av kammarvätska som i sin tur leder till ett förhöjt tryck i ögat och skador på synnerven som följd, tillståndet kallas grön starr (glaukom). Sjukdomen är den näst vanligaste orsaken till blindhet globalt.

Proteinansamlingarna har också påträffats i andra organ i kroppen utanför ögat, vilket skapat teorier om att det kan vara en del av uppkomsten och riskfaktor för sjukdomar utanför ögat, så som hjärt/kärl-sjukdom och stroke. Ett flertal studier bekräftar detta, men man har inte sett någon koppling till ökad dödlighet.

Förekomsten av pseudoexfoliationer skiljer sig mycket mellan olika populationer och man vet sedan tidigare att det är åldersrelaterat, många studier har även visat en ökad risk hos kvinnor.

Syfte

Syftet med denna studie var att undersöka incidensen av pseudoexfoliationer i åldrarna 65–74 år och kartlägga eventuella riskfaktorer.

Metod

Studien var en retrospektiv kohortstudie där kohorten efter vissa exkluderingar bestod av 1064 personer som rekryterades från en befolkningsundersökning eller från glaukomjournaler som upprättades på ögonmottagningen i Tierp. Den första undersökningen hos ögonläkare ägde rum i åldern 65–74 år. Vid den basala undersökningen hade personerna inte utvecklat pseudoexfoliationer, detta för att kunna följa uppkomsten med tid.

För att undersöka sambandet mellan eventuella riskfaktorer och uppkomsten av pseudoexfoliationer korrigerat för ålder och kön beräknades den standardiserade relativa risken för ärftlighet, öppenvinkelglaukom, förhöjt ögontryck, grå starr, rökning, diabetes, behandling för högt blodtryck och ischemisk hjärtsjukdom.

Resultat

Av 1064 personer i åldrarna 65–74 utvecklade 176 personer pseudoexfoliationer. Incidensen var 16,9 fall per 1000 personår och det visade sig vara vanligare hos kvinnor och att risken blir högre med åldern. Inga andra riskfaktorer visade någon statistisk signifikans.

Abstract

Purpose: The aim of this study was to evaluate how common pseudoexfoliation was in the age 65-74 years and examine if it was any risk factors for the development of pseudoexfoliation syndrome.

Methods: This retrospective cohort study consisted of a cohort of 1064 persons from the municipality of Tierp, aged 65-74 years. 489 persons was recruited from a population based study during 1984-1986 and the rest from glaucoma case records. In total, the cohort represented 10402 person years. Occurrence of pseudoexfoliation was collected from a database containing information from screening protocols and glaucoma case records. Standardized relative risks were calculated for the risk factors and Cox proportional hazard regression analysis was used controlling for age, gender, smoking, ischemic heart disease and the interaction between smoking and ischemic heart disease.

Results: The total number of 176 developed pseudoexfoliation in the cohort of 1064 persons with incidence of 16,9 cases per 1000 person years.

The mean follow up time was 9,8 years. It was more common in females with standardized relative risk (SMR) 1,65 (CI=1,20–2,27) compared to men and the age group 70-74 had a higher risk with SMR 1,31 (CI=0,97-1,76) compared with the group aged 65-69.

No other risk factor showed statistical significance.

Conclusions: The incidence of pseudoexfoliation in this study was 16,9 cases per 1000 person years and it was more common in female gender and in higher age.

Bakgrund

Pseudoexfoliationer

Det finns mycket som tyder på att pseudoexfoliationer (PEX) inte bara ska betraktas som en riskfaktor för glaukom, utan något systemiskt som manifesterar sig även utanför ögat (1–3).

Pseudoexfoliationer är en åldersrelaterad sjukdom med karaktäristiska vita beläggningar i ögats främre segment, inkluderat linskapseln, iris, ciliarkroppen, och det trabekulära nätverket. Vid den kliniska undersökningen med spaltlampa ser man pseudoexfoliationer som vita utfällningar främst i den främre linskapseln (2). Längs pupillkanten kan man ibland se vita knottor (fnock).

Beläggningarna saknas ofta på den mellersta delen av linsen, där pupillen rör sig.

Förekomst och riskfaktorer

Antalet studier gällande incidens för pseudoexfoliationer är få och vilka riskfaktorer som spelar in är också ofullständigt utforskade.

När incidensen undersöktes hos en isländsk population fann man att totalt 8% utvecklade exfoliationer under en undersökningsperiod på 12 år. Incidensen ökade med åldern, från 6,5% hos deltagare 50–59 år vid första undersökningstillfället till 10,6% i åldersspannet 70–79 år. I samma studie såg man också att incidensen var högre hos kvinnor (4). I en omfattande indisk populationsstudie har man kartlagt riskfaktorer hos personer 40 år och äldre, resultaten visade även här en ökad risk vid hög ålder men man såg också att linsskleros och en del sociala variabler spelade in. Incidensen i den indiska populationen uppgick till 2,03% efter 6 år. Här kunde man inte se någon markant könsskillnad (5). I en sjukvårdsbaserad studie i Minnesota uppgick incidensen av pseudoexfoliationer till 25,9 fall per 100.000 personår, även här såg man en koppling till stigande ålder och kvinnligt kön (6).

Prevalensen skiljer sig mycket mellan olika studier och populationer, de högsta siffrorna har man funnit i studier från skandinaviska länder.

I Norra Sverige var prevalensen totalt 23% och dubbelt så vanligt hos kvinnor som hos män, dessutom var högt IOP sex gånger vanligare hos personer med PEX. Prevalensen för öppenvinkelglaukom var 2,1% (7).

I Tierps kommun i Sverige var prevalensen 17,9% (8) och i Norge skiljde sig prevalensen från 10,2 till 21% i olika geografiska områden. (9). I Australien beräknades prevalensen till 2,3% (10).

Tabell 1. Incidens av pseudoexfoliationer i olika studier.

Studie	Referens	Ålder (år)	Incidens
Minnesota, USA	(6)	>40	25,9 per 100.000 personår
Skellefteå, Sverige	(7)	66	1,8% per år
Reykjavik, Island	(4)	50-79	0,67% per år
Chennai, Indien	(5)	>40	0,34% per år

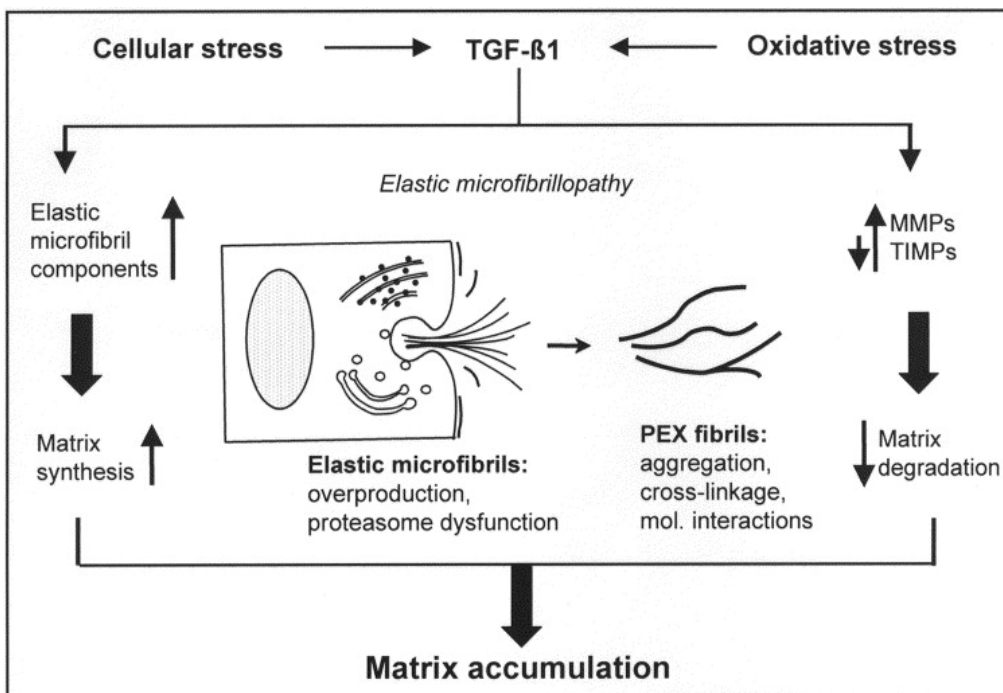
Patogenes

Många av beståndsdelarna är ännu okända men man vet att exfoliationerna är amyloida plack som är en komplex sammansättning av proteoglykaner och glykoproteiner, med en proteinkärna omgiven av glykokonjugat. Vidare består proteinkärnan av laminin och fibronectin som är komponenter från basalmembranet och proteiner som har sin funktion i det elastiska fibersystemet, bl.a. fibrillin-1, elastin, fibulin-2 och latent TGF-bindande proteiner. Man har även funnit clusterin, versican, desmosala cadherriner, metalloproteaser (MMP) från ADAM-familjen, TIMP-3, komplementfaktor 1q, apolipoprotein E och det tvärbindande enzymet LOXL1 som en del av sammansättningen(11–13).

Genom undersökning med elektronmikroskop har man kunnat se att exfoliationsmaterialet mestadels produceras av epitelceller i linsen, iris, och ciliarkroppen för att sedan passivt sprida sig med kammarvattnet och aggregera till ytorna i ögats främre segment (14).

Vid analys av kammarvätskan har man sett att flera faktorer spelar in i uppkomsten av PEX. Det finns en ökad koncentration av tillväxtfaktorer (15,16), en obalans mellan metalloproteinaser (MMP) och dess inhibitor (TIMPs) där koncentrationen av TIMPs är markant högre än normalt, (17–19) och en ökning av markörer talande för oxidativ stress samtidigt som man sett en minskning av askorbinsyra som är en skyddande faktor mot oxidativ stress (20).

Som nämnt ovan spelar en ökad mängd av tillväxtfaktorer en stor roll och då främst gällande TGF-B1. Inflammationsmarkörer så som IL-6 och IL-8 har också visat sig vara högre hos personer med PEX än hos kontroller (21). Dessa faktorer bidrar till ackumulering, minskad nedbrytning av extracellulär matrix och överproduktion av elastiska microfibriller (1).



Figur 1. Summary of pathogenetic concept of PEX syndrome.(1)

En annan bidragande faktor kan vara minskade nivåer av glycoproteinet Apolipoprotein D (ApoD) hos personer med pseudoexfoliationer (22). ApoD är annars en skyddande faktor mot oxidativ stress och inflammation (23).

Pseudoexfoliationer och glaukom

Glaukom är en sjukdom som ger synnervsskada och står globalt för 2% av all synnedsättning och 8% av blindhet, det är alltså den näst vanligaste orsaken till blindhet och den ögonsjukdom som gör flest människor i världen irreversibelt blinda (24,25).

Glaukom delas upp efter vinkeln av ögats främre kammare (öppenvinkelglaukom och trångvinkelglaukom) och etiologin (primärt eller sekundärt glaukom) där pseudoexfoliationsglaukom är den vanligaste orsaken till sekundär glaukom.

Öppenvinkelglaukom innebär en progressiv förlust av axon i synnerven som på sikt leder till nedsatt perifer syn, och om det förblir obehandlat kan det ge upphov till central synnedsättning och blindhet.

Kammarvätskan produceras i ciliarkroppen och fyller upp båda av ögats kammare. Den medierar transport av näringsämnen och innehåller immunglobuliner som skyddar ögat från patogener och bibehåller ögontrycket (IOP). Kammarvätskan dräneras genom den bakre kammaren, vidare till den

främre kammaren och lämnar ögat antingen via Schlemm's kanal genom trabekelverket eller genom det uveosclerala utflödet (26).

Hög ålder och hereditet för glaukom är kända riskfaktorer för glaukom. Förhöjt IOP, myopi och pseudoexfoliationer är också välbeprövade riskfaktorer (5,10,27–29). Det intraokulära trycket är den enda orsaken till glaukom som går att behandla. Man tror att kopplingen mellan pseudoexfoliationer och öppenvinkelglaukom beror på att det extracellulära materialet förhindrar avflödet av kammarvätska från den främre kammaren genom trabekelverket och Schlemm's kanal, vilket i sin tur leder till ett förhöjt intraokulärt tryck och skador på synnerven som följd (27,30). Jämfört med primärt öppenvinkelglaukom är pseudoexfoliationsglaukom förknippat med ett ännu högre IOP, svårare synfältsbortfall vid diagnos, värre synnervsskada och sämre svar på behandling. Man tror också att pseudoexfoliationer ger en snabbare progress av sjukdomen (31,32).

Pseudoexfoliationer och genetik

Man har sett ett ökat uttryck av genen LOXL1 som verkar vara en viktig genetisk riskfaktor för att utveckla pseudoexfoliationer. I en isländsk studie beräknar man att LOXL1 ligger bakom 99% av alla fall med pseudoexfoliationer (33). Det finns även beskrivet i flertalet studier i andra populationer (34–36).

LOXL1 kodar för enzymen lyzyl oxidase som är essentiella för stabilisering, utformning, bevarande och remodellering av elastiska fiber. Det förebygger även den åldersrelaterade minskningen av elasticiteten i olika vävnader (37).

En annan gen som man tror är associerad med uppkomsten av pseudoexfoliationer är CACNA1A som kodar för ett protein som är involverat i kalciumsignalering (38,39). Proteinet har inte påvisats i exfoliationsmaterialet men man har sett höga nivåer av kalcium (40). När man blockerat kalciumkanaler har man påvisat att det försämrar remodellering av extracellulärmatrix vilket skulle kunna stödja hypotesen att kalcium bidrar till patogenesen bakom pseudoexfoliationer, möjligen genom att påverka bildandet eller funktionen av proteiner som i sin tur bidrar till produktion och förändring av extracellulär matrix (41,42).

Systemisk förekomst av pseudoexfoliationer

Ju längre forskningen går desto mer lutar det åt att pseudoexfoliationer kan räknas som en systemisk sjukdom, vilket gör forskningen inom området så intressant. Det finns beskrivet i många studier hur pseudoexfoliationer är kopplat till andra sjukdomar än glaukom och katarakt. Förutom i ögonen har man funnit pseudoexfoliationer i bindväven i många andra organ, så som lungor, hjärta, lever, njurar, gallblåsa, och i meningerna (1,43).

Det finns flera studier som visar att risken är ökad för kardiovaskulär sjukdom hos personer med pseudoexfoliationer (44–46). En metaanalys grundad på 18 studier visade en statistisk signifikans mellan ischemisk hjärtsjukdom och samtidig förekomst av pseudoexfoliationer, medan myokardiell infarkt, kronisk ischemisk hjärtsjukdom, angina och hypertoni inte visade någon korrelation (47).

Vissa har rapporterat om samband mellan pseudoexfoliationer och ett antal systemiska sjukdomar så som TIA, stroke, njurartärstenos, angina pectoris, hjärtinfarkt, kardiomyopati, aortaaneurysm, hörselnedsättning och Alzheimers sjukdom medan andra studier inte kunnat bekräfta något samband (48,49).

Man har också sett ökad risk för demens, hjärnatrofi, kronisk hjärniskemi och även här akuta cerebrovaskulära händelser (50).

I en australiensisk populationsstudie och en indisk tvärsnittsstudie påvisade man däremot ett signifikant samband till hypertoni (44). I den indiska populationen kunde man däremot inte visa någon association till pseudoexfoliationer gällande andra eventuella riskfaktorer så som blodglukos, kolesterol eller homocysteinnivåer i serum (46).

Sensorineural hörselnedsättning och pseudoexfoliationer har visat sig ha ett samband (51).

Genom MRT-undersökning av hjärnan fann man en högre frekvens av vitsubstans-lesioner hos patienter med pseudoexfoliationer jämfört med kontroller (52).

Kopplingen till Alzheimers sjukdom har också visat tvetydiga resultat då man först kunde se en ökad förekomst av pseudoexfoliationer hos personer med demens i ett par studier (53,54) medan en något senare svensk studie inte fann någon högre frekvens av pseudoexfoliationer hos dementa med Alzheimers sjukdom (55).

Associationerna mellan pseudoexfoliationer och kardiovaskulär sjukdom var generellt mindre jämfört med personer med primärt öppenvinkelglaukom och kardiovaskulär sjukdom i en stor tvärsnittsstudie (56), vilket skulle kunna tala för att det är glaukom som bidrar till vissa vaskulära sjukdomar, och inte pseudoexfoliationer i sig.

Hos personer med pseudoexfoliationer påvisades det förhöjda nivåer av homocystein, vilket i sig är en riskfaktor för hjärtkärlsjukdom. Detta är också en teori som delvis skulle kunna förklara kopplingen till vaskulär sjukdom.

Trots den påvisade riskökningen för kardiovaskulär sjukdom har man inte lyckats visa någon förhöjd mortalitet hos personer med pseudoexfoliationer, varken gällande cerebrovaskulära, kardiovaskulära eller mortalitet utan specificerad dödsorsak (57–59).

Syfte

Syftet med studien var att skatta incidensen och identifiera eventuella riskfaktorer för uppkomst av pseudoexfoliationer i åldersgruppen 65–74 år.

Metod

Studiedesign

Studien är en retrospektiv kohortstudie.

Kohortens sammansättning

Av de 1908 personer som deltog i undersökningen återstod det efter exkludering 1064 personer i studiekohorten. Antalet personår ($n=10\,402$).

I kohorten deltog något fler kvinnor ($n=588$) än män ($n=476$) och åldersgrupperna delades in i 65–69 år och 70–74 år vid den basala undersökningen. Se tabell 2.

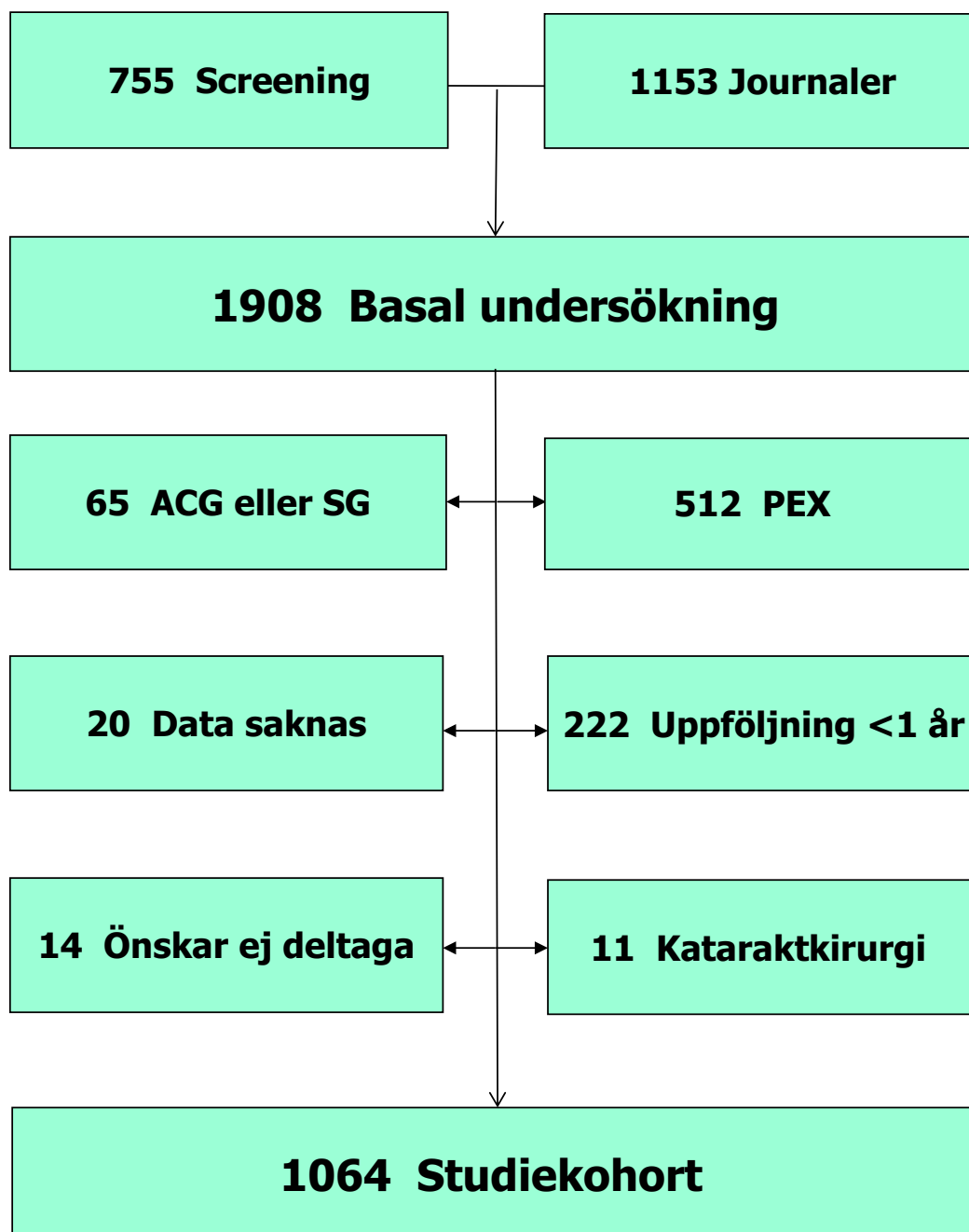
Uppföljningstiden var i medeltal 9,8 år med standarddeviation 5,4 år.

Tabell 2. Kohortens sammansättning efter ålder och kön.

Åldersgrupp	Antal personer ($n = 1\,064$)		Antal personår ($n = 10\,402$)	
	Kvinnor (%)	Män (%)	Kvinnor (%)	Män (%)
65–69 år	334 (57)	274 (58)	3 682 (63)	2 918 (64)
70–74 år	254 (43)	202 (42)	2 175 (37)	1 627 (36)
65–74 år	588 (100)	476 (100)	5 857 (100)	4 545 (100)

Kohortens ursprungliga 1908 personer var vid den basala undersökningen i åldrarna 65–74 år. Kohorten följs upp med avseende på uppkomst av pseudoexfoliationer i journalhandlingar eller glaukomjournaler. Totalt exkluderades 844 personer från studien på grund av trångvinkelglaukom eller sekundärglaukom ($n=65$), sjukvårdsdata saknas ($n=20$), avböjt deltagande ($n=14$), personen hade utvecklat pseudoexfoliationer vid den basala undersökning ($n=512$), opererats bilateralt för katarakt ($n=11$), uppföljning saknas och tiden mellan den basala undersökningen och uppföljning var mindre än ett år ($n=222$). Efter att dessa 844 personer exkluderats kvarstår 1064 personer i studiepopulationen. Se figur 2.

Av kohorten var det 489 personer som deltog i befolkningsundersökningen i Tierps kommun 1984–1986 och resterande 575 har rekryterades med hjälp av glaukomjournaler som upprättades 1978–2007 vid ögonmottagningen i Tierp. De flesta deltagare har tidigare ingått i andra studier.



Figur 2. Flödesschema över kohortens sammansättning.

ACG = Trångvinkelglaukom
 PEX = Pseudoexfoliationer

SG = Sekundärglaukom

Basal undersökning

Den basala undersökningen ägde rum 1984–86 för personer som deltog i befolkningsundersökningen. Under åren 1978–2007 undersöktes resterande delar i Tierp, med anledning av glaukomdiagnos eller misstanke om glaukom. Alla deltagare var som ovan nämnt i åldern 65–74 år under det kalenderår när den basala undersökningen ägde rum.

En screeningundersökning som omfattande ögontrycksmätning (IOP), synfältsundersökning, papillundersökning och gonioskopi utfördes under besöken.

Efter pupilldilatation med tropikamid undersöktes förekomsten av pseudoexfoliationer med hjälp av spaltlampa och definierades som vita utfällningar på linskapseln och/eller vid pupillkanten.

Övriga medlemmar i kohorten undersöktes i Tierp med anledning av att de sökt vård för någon typ av ögonproblematik.

I den basala undersökningen ingick även frågor om sjukdomshistorien, ögonsymptom, pågående medicinerings, ärftlighet för glaukom och om personen tidigare sökt vård för ögonproblematik.

Datainsamling

Förekomsten av pseudoexfoliationer definieras som typiska vitaktiga beläggningar på främre linsytan med eller utan fnock på pupillkanten, detta ser man med hjälp av spaltlampa efter dilatation av pupillen med tropikamid.

En genomgång av glaukomjournaler gjordes för att undersöka vilka i kohorten som utvecklade pseudoexfoliationer och datum för när detta ägde rum. Det noterades även om och datum för eventuellt genomgången kataraktoperation.

Slutpunkter för studien är när pseudoexfoliationer upptäcktes hos personer som inte hade det vid den basala undersökningen, när den senaste ögonundersökningen hos ögonläkare utfördes, när personen avlider, flyttar från Uppsala kommun eller när det andra ögat opereras för katarakt.

Slutdatum för studien var 2018-03-01.

Statistisk analys

Den inhämtade datan från kohorten analyserades i flera steg genom att den fördes över i en databas där redan tidigare information fanns registrerat. För att undersöka om det fanns ett samband mellan potentiella riskfaktorer och uppkomsten av pseudoexfoliationer beräknades den standardiserade relativa risken (*standardiserad morbiditetskvot*, SMR) korrigerat för ålder och kön. Standardisering av dessa har utförts mot en standardpopulation, bestående av den exponerade delen av kohorten för att få lika köns-och åldersfördelning i grupperna.

Med samtidig korrigering för kön och ålder beräknades SMR även för hereditet, öppenvinkelglaukom, förhöjt IOP, katarakt, rökning, diabetes, hypertonibehandling och ischemisk hjärtsjukdom. Ett konfidensintervall om 95% beräknades.

Coxmodellen som användes i studien var korrigerad för konkurrerande risker så som dödsfall, kataraktkirurgi och utflytt från Uppsala kommun.

För att korrigera för flera störfaktorer är det utfört en överlevnadsanalys enligt Cox (Coxregressionen) som korrigerades för dödsfall.

De statistiska beräkningarna utfördes av Curt Ekström, handledare för projektet.

Etiskt tillstånd

Från tidigare forskningsprojekt har kohortstudien etiskt godkännande av Regionala Etikprövningsnämnden i Uppsala 2012-11-21, diarienummer 2012/428. Tillstånd att medverka har erhållits från överlevande i studien, vilka utgör en liten del av kohorten. De personer som avböjt deltagande har exkluderats från studien.

Resultat

Incidens och riskfaktorer

Av totalt 1064 utvecklade 176 personer pseudoexfoliationer med incidensen 16,9 fall per 1000 personår.

Av de personer som utvecklade exfoliationer var 68% kvinnor och 32% män.

78 av fallen påträffades i befolkningsundersökningen med incidens 14,8 fall (KI=11,5 – 18,1) per 1000 personår och 98 av fallen i glaukomjournaler, 19,0 fall (KI=15,3 – 22,8) per 1000 personår.

Differens beräknades till 4,21 (KI –0,79 – 9,22) per 1000 personår.

Färre pseudoexfoliationer påträffades alltså i befolkningsurvalet än i glaukomjournaler, men eftersom intervallet omfattar noll är skillnaden inte statistiskt signifikant ($p < 0,05$).

Korrigerat för kön visade resultaten att personer i åldrarna 70–74 år hade en ökad risk för att utveckla pseudoexfoliationer med standardiserad relativ risk (SMR) 1,31 (KI=0,97–1,76) jämfört med åldersgruppen 65–69 år.

Den standardiserade relativa risken för kvinnligt kön var 1,65 (KI=1,20–2,27).

Diabetes mellitus visade sig vara en skyddande faktor för pseudoexfoliationer med standardiserad relativ risk 0,55 (KI=0,30–0,98), dock försvann det efter den multivariata analysen.

Det fanns ingen statistisk signifikans för andra eventuella riskfaktorer så som öppenvinkelglaukom, hereditet för öppenvinkelglaukom, IOP>20 mm Hg, katarakt, aktiv rökning, hypertoni behandling eller ischemisk hjärtsjukdom. Se tabell 3.

Tabell 3. Samband mellan potentiella riskfaktorer och uppkomst av pseudoexfoliationer, korrigerat för ålder och kön.

Basala karaktäristika		Antal fall	
		(n = 176)	SMR (95% KI)
Ålder ≥ 70 år *	Nej	100	1.00
	Ja	76	1,31 (0,97–1,76)
Kvinnligt kön †	Nej	56	1.00
	Ja	120	1,65 (1,20–2,27)
Hereditet öppenvinkelglaukom	Nej	151	1.00
	Ja	25	1,21 (0,79–1,85)
Öppenvinkelglaukom, något öga	Nej	157	1.00
	Ja	19	0,95 (0,59–1,54)
IOP ≥ 20 mmHg, något öga	Nej	104	1.00
	Ja	72	1.08 (0,80–1.46)
Katarakt, något öga	Nej	121	1.00
	Ja	55	0,83 (0,59–1.15)
Aktiv rökare	Nej	160	1.00
	Ja	16	0,76 (0,45–1.28)
Diabetes mellitus	Nej	164	1.00
	Ja	12	0,55 (0,30–0,98)
Behandling mot högt blodtryck	Nej	123	1.00
	Ja	53	0,79 (0,57–1,09)
Ischemisk hjärtsjukdom	Nej	156	1.00
	Ja	20	0,83 (0,52–1,32)

SMR = standardiserad morbiditetskvot; KI = konfidensintervall; IOP = intraokulärt tryck
 *standardiserat för kön; †standardiserat för ålder

Vid multipel regressionsanalys enligt Coxmodellen beräknades hazard ratio till 1.55 för kvinnligt kön och ålder per år 1.09.

Det framkom även att personer som hade kombinerad ischemisk hjärtsjukdom med aktiv rökning löpte en större risk för uppkomst av pseudoexfoliationer, dock endast ett fåtal (n=4) så resultatet bör tolkas med försiktighet.

Tabell 4. Coxmodell som visar effekten av prediktorer för uppkomst av pseudoexfoliationer i en kohort omfattande 1064 individer, korrigerad för dödsfall.

Basala karaktäristika		Antal		HR (95% CI)
		fall		
Ålder (per år)		176		1.09 (1.03–1.14)
Kvinnligt kön	Nej	56		1.00
	Ja	120		1.55 (1.12–2.15)
Aktiv rökare	Nej	160		1.00
	Ja	16		0.68 (0.37–1.25)
IHD	Nej	156		1.00
	Ja	20		0.73 (0.44–1.23)
Interaktion IHD, rökning	Nej	172		1.00
	Ja	4		5.00 (1.44–17.4)

HR = hazard ratio; KI = konfidensintervall; IHD = ischemisk hjärtsjukdom.

Diskussion

I den här kohortstudien framgår det att i en befolkningsgrupp i Tierp bestående av 1064 personer i åldern 65–74 år är incidensen av pseudoexfoliationer 16,9 fall per 1000 personår. Kvinnor har en ökad risk med hazard ratio 1.55 att drabbas. Ålder visar sig vara en annan riskfaktor då risken ökar med 9% per år och åldersgruppen 70–74 år hade en ökad risk med standardiserad relativ risk (SMR) 1,31 (KI=0,97–1,76) jämfört med åldersgruppen 65–69 år.

Att pseudoexfoliationer är en åldersrelaterad sjukdom och att det finns en riskökning hos kvinnor stöds av flertalet tidigare studier (4,6,7). I studien från Minnesota visar resultaten att dess befolkning har en påtagligt lägre incidens av PEX än i de skandinaviska länderna, dock kan sjukvårdsbaserade studier ge många falskt negativa fall eftersom pseudoexfoliationer lätt missas om man inte specifikt letar efter det vid undersökningstillfället (6).

I den indiska populationen tycks incidensen också vara lägre med 2,03%, dock hos något yngre personer i åldern 40 år och uppåt. Där såg man ingen signifikant korrelation till kvinnligt kön (5).

En annan eventuell riskfaktor som framkom i studien och kan läsas i tabell 3 är interaktionen rökning och ischemisk hjärtsjukdom, dock är det baserat på endast 4 fall och för få för att dra någon slutsats om och bör därför betraktas med försiktighet, men ändå värt att notera.

Rökning i sig verkar inte vara en riskfaktor och gällande diabetes kan resultaten tolkas som en skyddande faktor för pseudoexfoliationer men med multivariat regressionsanalys visar det ingen ökad risk, båda dessa resultat stöds av Akdemir m.fl. (60).

Utöver kön och ålder kan den här studien inte visa att några andra variabler spelar in för uppkomsten av pseudoexfoliationer, men ett faktum som den här tillsammans med andra studier kan bekräfta är att förekomsten skiljer sig mycket mellan olika populationer och etniciteter med en högre incidens i skandinaviska länder. Det ligger nära till hands att uppkomsten av exfoliationer skulle kunna förklaras av hereditet men det är inget som kan mätas i den här studien och skulle behöva ytterligare forskning.

Eftersom den här kohorten utgörs av en grupp som deltagit i en befolkningsundersökning och en grupp som rekryterats från glaukomjournaler jämfördes grupperna och resultatet visar en differens på 4,21 (KI –0,79 – 9,22) per 1000 personår där färre personer från befolkningsundersökningen utvecklat exfoliationer.

Resultatet är inte signifikant men man kan tänka sig att personer som sökt vård för ögonproblematik i större utsträckning utvecklat pseudoexfoliationer med tanke på den sedan tidigare kända kopplingen till glaukom.

Det finns många styrkor med den här studien då det är en retrospektiv kohortstudie med lång uppföljningstid och man kan med god säkerhet anta att personerna inte utvecklat pseudoexfoliationer vid den basala undersökningen. Till skillnad från tvärsnittsstudier och fall-kontrollstudier ger detta goda möjligheter att följa hur lång tid utvecklingen tar och dessutom kunna kartlägga riskfaktorer som studiemedlemmarna haft innan uppkomsten av pseudoexfoliationer ägt rum.

Kohorten är dessutom stor med över 1000 personer som ger ett statistiskt pålitligt resultat. Personerna som medverkar i studien har också ett relativt smalt åldersspann och är från ett litet geografiskt område innefattande Tierps kommun varav nästan hälften rekryterats genom slumpmässigt urval i en befolkningsundersökning.

En annan styrka är att alla personer i studien blivit undersökta av samma ögonläkare, vilket då inte lämnar något utrymme för olika sätt att säkerställa och tolka förekomsten av pseudoexfoliationer, detta ger ett pålitligt resultat.

I den multivariata regressionsanalysen justerades det för störfaktorerna kön, ålder, rökning, ischemisk hjärtsjukdom och interaktionen mellan de två sistnämnda.

Att så många rekryterats från glaukomjournaler där de själva sökt vård för ögonbesvär, och inte är slumpmässigt utvalda kan ses som en av den här studiens svagheter då det kanske inte fullt speglar incidensen i övriga befolkningen. En annan svaghet är att vissa av riskfaktorerna som undersöks i studien bygger på anamnestiska självuppskattade uppgifter från patienten så som rökning och hereditet, vilket är svårt att verifiera hur pålitligt det är. Gällande uppgifter om rökning har det endast inkluderats om personen är aktiv rökare och inte om rökning förekommit tidigare i livet.

För att få bättre förståelse om uppkomsten av pseudoexfoliationer, dess riskfaktorer och koppling till sjukdomar även utanför ögat krävs det vidare forskning. Att det skiljer sig så mycket beroende på vilken population som undersöks skulle delvis kunna förklaras med en kartläggning av ärftlighet för exfoliationer. Även om och hur det finns en koppling till diabetes kan vara nästa väg att gå för att öka förståelsen.

Slutsats

Resultaten av denna studie visar en incidens av pseudoexfoliationer på 16,9 fall per 1000 personår i åldersgruppen 65–74 år. Kvinnligt kön och ökande ålder är riskfaktorer för dess uppkomst.

Referenser

1. Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GOH. Ocular and Systemic Pseudoexfoliation Syndrome. *Am J Ophthalmol*. 01 maj 2006;141(5):921-937.e2.
2. Ritch R. Exfoliation syndrome. *Curr Opin Ophthalmol*. april 2001;12(2):124–30.
3. Ritch R. Ocular and Systemic Manifestations of Exfoliation Syndrome: *J Glaucoma*. 2014;23:S1–8.
4. Arnarsson A, Sasaki H, Jonasson F. Twelve-year Incidence of Exfoliation Syndrome in the Reykjavik Eye Study. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 01 mars 2013;91(2):157–62.
5. Vijaya L, Asokan R, Panday M, Choudhari NS, Ve Ramesh S, Velumuri L, m.fl. Six-Year Incidence and Baseline Risk Factors for Pseudoexfoliation in a South Indian Population. *Ophthalmology*. juni 2015;122(6):1158–64.
6. Karger RA, Jeng SM, Johnson DH, Hodge DO, Good MS. Estimated incidence of pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma in Olmsted County, Minnesota. *J Glaucoma*. juni 2003;12(3):193–7.
7. Åström S, Lindén C. Incidence and prevalence of pseudoexfoliation and open-angle glaucoma in northern Sweden: I. Baseline report. *Acta Ophthalmol Scand*. 01 december 2007;85(8):828–31.
8. Ekström Curt. Prevalence of pseudoexfoliations in a population 65–74 years of age. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. juli 1987;65(S182):9–10.
9. Ringvold A, Blika S, Elsås T, Guldahl J, Brevik T, Hesstvedt P, m.fl. The Middle-Norway eye-screening study. I. Epidemiology of the pseudo-exfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. december 1988;66(6):652–8.
10. Mitchell P. The Relationship Between Glaucoma and Pseudoexfoliation: The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 01 oktober 1999;117(10):1319.
11. Zenkel M, Schlötzer-Schrehardt U. The Composition of Exfoliation Material and the Cells Involved in Its Production: *J Glaucoma*. 2014;23:S12–4.
12. Ovodenko B, Rostagno A, Neubert TA, Shetty V, Thomas S, Yang A, m.fl. Proteomic Analysis of Exfoliation Deposits. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 01 april 2007;48(4):1447–57.
13. Ronci M, Sharma S, Martin S, Craig JE, Voelcker NH. MALDI MS imaging analysis of apolipoprotein E and lysyl oxidase-like 1 in human lens capsules affected by pseudoexfoliation syndrome. *J Proteomics*. 26 april 2013;82:27–34.
14. Morrison JC, Green WR. Light microscopy of the exfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol Suppl*. 1988;184:5–27.

15. Gartaganis SP, Georgakopoulos CD, Exarchou AM, Mela EK, Lamari F, Karamanos NK. Increased aqueous humor basic fibroblast growth factor and hyaluronan levels in relation to the exfoliation syndrome and exfoliative glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand*. 01 december 2001;79(6):572–5.
16. Schlötzer-Schrehardt U, Zenkel M, Kühle M, Sakai LY, Naumann GOH. Role of Transforming Growth Factor- β 1 and its Latent Form Binding Protein in Pseudoexfoliation Syndrome. *Exp Eye Res*. 01 december 2001;73(6):765–80.
17. Schlötzer-Schrehardt U, Lommatzsch J, Kühle M, Konstas AGP, Naumann GOH. Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Aqueous Humor of Patients with Pseudoexfoliation Syndrome/Glaucoma and Primary Open-Angle Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 01 mars 2003;44(3):1117–25.
18. Gartaganis SP, Georgakopoulos CD, Mela EK, Exarchou A, Ziouti N, Assouti M, m.fl. Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Exfoliation Syndrome. *Ophthalmic Res*. 2002;34(3):165–71.
19. Ho SL, Dogar GF, Wang J, Crean J, Wu QD, Oliver N, m.fl. Elevated aqueous humour tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 and connective tissue growth factor in pseudoexfoliation syndrome. *Br J Ophthalmol*. 01 februari 2005;89(2):169–73.
20. Koliakos GG, Konstas AGP, Schlötzer-Schrehardt U, Hollo G, Katsimbris IE, Georgiadis N, m.fl. 8-Isoprostaglandin F2a and ascorbic acid concentration in the aqueous humour of patients with exfoliation syndrome. *Br J Ophthalmol*. 01 mars 2003;87(3):353–6.
21. Borrás T. Growth Factors, Oxidative Damage and Inflammation in Exfoliation Syndrome. *J Glaucoma*
22. Kliuchnikova AA, Samokhina NI, Ilina IY, Karpov DS, Pyatnitskiy MA, Kuznetsova KG, m.fl. Human aqueous humor proteome in cataract, glaucoma, and pseudoexfoliation syndrome. *PROTEOMICS*. 01 juli 2016;16(13):1938–46.
23. Ganfornina MD, Do Carmo S, Lora JM, Torres-Schumann S, Vogel M, Allhorn M, m.fl. Apolipoprotein D is involved in the mechanisms regulating protection from oxidative stress. *Aging Cell*. 01 augusti 2008;7(4):506–15.
24. Pascolini D, Mariotti SP. Global estimates of visual impairment: 2010. *Br J Ophthalmol*. 01 maj 2012;96(5):614–8.
25. Kingman S. Glaucoma is second leading cause of blindness globally. *World Health Organ Bull World Health Organ Geneva*. november 2004;82(11):887–8.
26. Hann CR, Bentley MD, Vercnocke A, Ritman EL, Fautsch MP. Imaging the aqueous humor outflow pathway in human eyes by three-dimensional micro-computed tomography (3D micro-CT). *Exp Eye Res*. 01 februari 2011;92(2):104–11.

27. Ekström C. Risk factors for incident open-angle glaucoma: a population-based 20-year follow-up study. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 01 juni 2012;90(4):316–21.
28. Leske MC, Wu S-Y, Hennis A, Honkanen R, Nemesure B. Risk Factors for Incident Open-angle Glaucoma: The Barbados Eye Studies. *Ophthalmology*. 01 januari 2008;115(1):85–93.
29. Ritch RMD. Exfoliation Syndrome-The Most Common Identifiable Cause of Open-Angle Glaucoma. [Miscellaneous Article]. *J Glaucoma Summer* 1994. 1994;3(2):176–7.
30. Vesti E, Kivelä T. Exfoliation syndrome and exfoliation glaucoma. *Prog Retin Eye Res*. 01 maj 2000;19(3):345–68.
31. Ritch. The management of exfoliative glaucoma. 01 januari 2008;173:211–24.
32. Ritch R, Schlötzer-Schrehardt U, Konstas AGP. Why is glaucoma associated with exfoliation syndrome? *Prog Retin Eye Res*. 01 maj 2003;22(3):253–75.
33. Thorleifsson G, Magnusson KP, Sulem P, Walters GB, Gudbjartsson DF, Stefansson H, m.fl. Common Sequence Variants in the LOXL1 Gene Confer Susceptibility to Exfoliation Glaucoma. *Science*. 2007;317(5843):1397–400.
34. Álvarez L, García M, González-Iglesias H, Escribano J, Rodríguez-Calvo PP, Fernández-Vega L, m.fl. LOXL1 gene variants and their association with pseudoexfoliation glaucoma (XFG) in Spanish patients. *BMC Med Genet*. 31 augusti 2015;16:72.
35. Wang L, Yu Y, Fu S, Zhao W, Liu P. LOXL1 Gene Polymorphism With Exfoliation Syndrome/Exfoliation Glaucoma: A Meta-Analysis. *J Glaucoma*. januari 2016;25(1):62–94.
36. Yilmaz SG, Palamar M, Onay H, Ilim O, Aykut A, Ozkinay FF, m.fl. LOXL1 gene analysis in Turkish patients with exfoliation glaucoma. *Int Ophthalmol*. 01 oktober 2016;36(5):629–35.
37. Oleggini R, Gastaldo N, Di Donato A. Regulation of elastin promoter by lysyl oxidase and growth factors: Cross control of lysyl oxidase on TGF- β 1 effects. *Matrix Biol*. 01 juli 2007;26(6):494–505.
38. Aung T, Ozaki M, Mizoguchi T, Allingham RR, Li Z, Haripriya A, m.fl. A common variant mapping to *CACNA1A* is associated with susceptibility to exfoliation syndrome. *Nat Genet*. april 2015;47(4):387–92.
39. Zenkel M, Pasutto F, Bergua A, Liravi P, Uebe S, Ortolani F, m.fl. Expression of CACNA1A in Patients with Pseudoexfoliation Syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 26 september 2016;57(12):5997–5997.
40. Schlötzer-Schrehardt U, Körtje K-H, Erb C. Energy-filtering transmission electron microscopy (EFTEM) in the elemental analysis of pseudoexfoliative material. *Curr Eye Res*. 01 januari 2001;22(2):154–62.

41. Aboobakar IF, Johnson WM, Stamer WD, Hauser MA, Allingham RR. Major review: Exfoliation syndrome; advances in disease genetics, molecular biology, and epidemiology. *Exp Eye Res.* januari 2017;154:88–103.
42. Quill B, Irnaten M, Docherty NG, McElnea EM, Wallace DM, Clark AF, m.fl. Calcium channel blockade reduces mechanical strain-induced extracellular matrix gene response in lamina cribrosa cells. *Br J Ophthalmol.* 01 juli 2015;99(7):1009–14.
43. Streeten BW, Li Z-Y, Wallace RN, Eagle RC, Keshgegian AA. Pseudoexfoliative Fibrilopathy in Visceral Organs of a Patient With Pseudoexfoliation Syndrome. *Arch Ophthalmol.* 01 december 1992;110(12):1757–62.
44. Mitchell P, Wang JJ, Smith W. Association of Pseudoexfoliation Syndrome With Increased Vascular Risk. *Am J Ophthalmol.* 01 november 1997;124(5):685–7.
45. Praveen MR, Shah SK, Vasavada AR, Diwan RP, Shah SM, Zumkhawala BR, m.fl. Pseudoexfoliation as a risk factor for peripheral vascular disease: a case-control study. *Eye.* februari 2011;25(2):174.
46. S AV, Haripriya A, Ratukondla B, Ramulu P, Shivakumar C, Nath M, m.fl. Association of Pseudoexfoliation With Systemic Vascular Diseases in a South Indian Population. *JAMA Ophthalmol.* 01 april 2017;135(4):348–54.
47. Siordia JA, Franco J, Golden TR, Dar B. Ocular Pseudoexfoliation Syndrome Linkage to Cardiovascular Disease. *Curr Cardiol Rep.* 01 juli 2016;18(7):61.
48. Andrikopoulos. Pseudoexfoliation syndrome and cardiovascular diseases. *World J Cardiol.* 2014;2014(8):847–54.
49. Ritch R. Systemic Associations of Exfoliation Syndrome. *Asia-Pac J Ophthalmol Phila Pa.* februari 2016;5(1):45–50.
50. Ritland JS, Egge K, Lydersen S, Juul R, Semb SO. Exfoliative glaucoma and primary open-angle glaucoma: associations with death causes and comorbidity. *Acta Ophthalmol Scand.* 01 augusti 2004;82(4):401–4.
51. Papadopoulos T-A, Naxakis SS, Charalabopoulou M, Vathylakis I, Goumas PD, Gartaganis SP. Exfoliation syndrome related to sensorineural hearing loss. *Clin Experiment Ophthalmol.* 15 mars 2010;38:456–61.
52. Yüksel N, Anik Y, Altintas Ö, Onur İ, Caglar Y, Demirci A. Magnetic Resonance Imaging of the Brain in Patients with Pseudoexfoliation Syndrome and Glaucoma. *Ophthalmologica.* 2006;220(2):125–30.
53. Linnér E, Popovic V, Gottfries C-G, Jonsson M, Sjögren M, Wallin A. The exfoliation syndrome in cognitive impairment of cerebrovascular or Alzheimer's type. *Acta Ophthalmol Scand.* 01 juni 2001;79(3):283–5.

- 54.** Cumurcu T, Dorak F, Cumurcu BE, Erbay LG, Ozsoy E. Is There Any Relation Between Pseudoexfoliation Syndrome and Alzheimer's Type Dementia? *Semin Ophthalmol*. 01 juli 2013;28(4):224–9.
- 55.** Ekström C, Kilander L. Pseudoexfoliation and Alzheimer's disease: a population-based 30-year follow-up study. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 01 juni 2014;92(4):355–8.
- 56.** French DD, Margo CE, Harman LE. Ocular Pseudoexfoliation and Cardiovascular Disease: A National Cross-Section Comparison Study. *North Am J Med Sci*. oktober 2012;4(10):468–73.
- 57.** Svensson R, Ekström C. Pseudoexfoliation and mortality: a population-based 30-year follow-up study. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 01 mars 2015;93(2):162–4.
- 58.** Slettedal JK, Sandvik L, Ringvold A. Ocular pseudoexfoliation syndrome and life span. *EBioMedicine*. 01 juli 2015;2(7):765–9.
- 59.** Shrum KR, Hattenhauer MG, Hodge D. Cardiovascular and cerebrovascular mortality associated with ocular pseudoexfoliation. *Am J Ophthalmol*. 01 januari 2000;129(1):83–6.
- 60.** Akdemir MO, Sayin MR, Armut M, Akpınar I, Ugurbas SH. Pseudoexfoliation syndrome and coronary artery ectasia. *Eye*. maj 2014;28(5):594–9.