



UPPSALA
UNIVERSITET

Katarakt och överlevnad

Jasper Ustrup

VT 18

Handledare: Curt Ekström

Abstract

Purpose: To determine if patients with cataract have an increased all-cause mortality than patients without cataract.

Method: Through a quantitative cohort-study comprised of largely of individuals who took part in a population based study in Tierp between 1984-86. The remaining part of the cohort was recruited to this study through glaucoma case records and were originally examined between 1978-2007. The study had two end points for the participants, date of death or 1 March 2018.

The final cohort after exclusions is comprised of 1817 persons between ages 65-74 years.

Results: Total number of deaths up until end of the study were 1577. Out of these 668 were exposed to cataract, which amounts to a mortality rate of 61,9 cases/1000 person-years. Remaining 909 deaths had no exposure to cataract and a mortality rate of 57,8 cases/1000 person-years. Thus, the mortality rate of the exposed group is higher, but when age and gender were taken into consideration the standardized mortality rate (*SMR*) was calculated to 1,01 (95% CI: 0,91-1,12) showing no association between cataract and increased all-cause mortality. The hazard ratio (*HR*) corrected for age, gender and smoking status was 1,01, also showing no association.

Conclusion: No association between exposure to cataract and an increase in all-cause mortality was found in this study.

Introduktion

Syfte: Undersöka om personer med katarakt har en högre mortalitet (*all-cause mortality*) än personer utan katarakt.

Metod: Genom en kvantitativ studie på en kohort som till stor del består utav deltagare i befolkningsundersökningen i Tierp under åren 1984-86. Resterande del av kohorten har rekryterats med hjälp av glaukomjournaler och undersöktes mellan åren 1978-2007. Därefter har deltagarna följts upp med avseende på dödsfall. Kohorten omfattar efter exklusion 1817 personer i åldern 65-74. Standardiserad relativ risk (*standardiserad mortalitetskvot, SMR*) och hasardkvot beräknas.

Resultat: Avslutningsdatum för studien var 1 mars 2018. Totala antalet dödsfall var 1577. Av dessa hade 668 katarakt och en incidens med avseende mortality rate på 61,9 fall/1000 personår. Resterande 909 dödsfall hade ingen katarakt, och en incidens på 57,8 fall/1000 personår. Således är dödstalen högre hos personer med katarakt, men när hänsyn till ålder och kön beräknas SMR till 1,01 (95% KI: 0,91-1,12). Det beräknades även en hasardkvot (HR) om 1,01 standardiserad för ålder, kön och rökning.

Slutsats: I denna studie hittades inget samband mellan katarakt och mortalitet.

Bakgrund

Frågeställningen till grund för denna studie är huruvida personer med katarakt har en högre mortalitet än personer utan katarakt. Det är ett ständigt aktuellt ämne som blir allt viktigare att undersöka i takt med äldre befolkning – ålder är den vanligaste riskfaktorn för katarakt (*Vrensen GFJM, 2009*).

Många studier har visat ett samband mellan synnedsättning och mortalitet (*Wang JJ et al. 2001, McCarty CA et al. 2001*). Det har spekulerats i att åldersrelaterade ögonåkommor som katarakt kan vara en markör för biologiskt åldrande, eller att de delar en gemensam patogenes med andra åkommor kopplade till ökad mortalitet. (*Benson WH et al. 1988*).

Studier med avseende koppling till ökad mortalitet har fått olika resultat och ofta ej heller visat på en självklar association. Många studier har dock visat på en generell koppling mellan nedsatt syn och ökad mortalitet hos äldre personer (*McCarty C et al 2001, Mitchell P et al. 1996*). Det är dock inte klarlagt om det beror på störfaktorer som inte justerats för eller om det de facto finns en direkt eller indirekt koppling mellan synnedsättning och mortalitet (*Cugati S et al. 2007*). Nedsatt syn är kopplat till funktionsnedsättning (*West SK et al. 1997*), förlust av självständighet, reducerad social interaktion och depression (*Berman K et al. 2006*). Depression i sin tur kan ha en koppling till död i hjärtkärlsjukdom (*Empana JP et al. 2006*). Även Fall och frakturer associerat med nedsatt syn kan förklara en viss del av den sämre överlevnaden (*Ivers RQ et al. 1998, Ivers RQ et al. 2000*). Många studier har associerat katarakt och kataraktkirurgi med ökad mortalitet (*Klein R et al. 1995, McCarty et al. 2001, Knudtson MD et al. 2006*), och framförallt mortalitet kopplad till vaskulära orsaker. Eventuellt på grund av att oxidativ skada på lipoproteiner kan vara en etiologisk faktor både för katarakt och ateroskleros (*Varma SD 1991, Witzum JL 1994*).

Katarakt är en grumling ögats lins som leder till störd ljusupptagningsförmåga och nedsättning av synen. Prevalensen ökar med åldern och katarakt är mycket vanligt bland äldre, och är globalt den vanligaste orsaken till blindhet (*Vrensen GFJM, 2009*). I en studie på en australiensisk population i åldern 49 - 96 år så observerades någon typ av katarakt hos 53,3% av kvinnor och 49,7% av män.

6,0% hade tidigare opererats för katarakt i ena ögat, och 2,9% hade opererats i bägge ögon. (*Mitchell P et al. 1997*).

Det finns ingen medicinsk behandling mot uppkomsten av katarakt, men riskfaktorer för utveckling kan undvikas eller reduceras.

Den enda botande behandlingen i nuläget är ett kirurgiskt ingrepp där den kroppsegna linsen extraheras och ersätts av en s.k. IOL (clear intraocular lens). Kataraktkirurgi är dock inte utan risker - efter operationen kan det behövas behandling för efterstarr. Kataraktoperation medför även ökad risk för näthinneavlossning och irisprolaps (*Vrensen GFJM, 2009*). Linsen är uppbyggd av krystallinproteiner och linsfibrer arrangerade i specifika strukturer med litet extracellulärt rum. Den regelbundna strukturen är viktig för att upprätthålla linsens transparens (*Gupta VB et al. 2012, Michael et al. 2003*). Tidiga grumlingar består av kohorter av felaktigt organiserade linsfibrer. Dessa påverkade fiberceller har en onormalt hög koncentration av fosfolipider, kolesterol, disulfida korslänkade proteiner och fritt kalcium (*Vrensen GFJM 2009, Michael et al 2008*). De påverkade fibrerna omges av impermeabla membran (*non-leaky membranes*) som håller dem avskilda från intilliggande normala linsfibrer vilket förhindrar diffundering av oxidativa molekyler och fördröjer spridning av dessa tidiga kortikala grumlingar (*Vrensen GFJM 1995*). Linsen är unik i det avseende att den konstant växer och att det inte sker någon förlust av linsfibrer (*Augesteyn RC 2007*). Det betyder alltså att då ingen apoptos sker är dessa celler extra känsliga för oxidativ stress och UV-strålning. Trots linsens skyddande mekanismer i form av flertalet antioxidanter (GSH, superoxid dismutas, thioredoxin bl.a.) och UV-filter så kommer exponering för oxidativ stress att leda till lipidperoxidering och bildandet av korslänkade högmolekylärviktsproteiner och kromoforer i linsens cortex och nukleus (*Vrensen GFJM 2009, Truscott 2005*). Detta leder till patologisk ljusspridning och grumling av linsen. Lokal ruptur av membranen ger permeabilitetsförändringar, kalciuminflöde, proteinaggregering samt stör vätskehomeostasen i linsen. Effekten av detta blir svullnad, patologisk ljusspridning och grumling.

Det finns ett flertal riskfaktorer för katarakt, dessa kan delas in i bl.a. genetiska, kopplat till åldrande, traumatiska, inflammatoriska eller degenerativa, metaboliska, toxiska substanser samt strålning. I de flesta fall är katarakt en multifaktoriell sjukdom (*Greiner J et al. 1979*). Östrogen kan ha en skyddande effekt mot katarakt

vilket stöds av att kvinnor har en högre incidens av katarakt än män, möjligtvis på grund av en postmenopausal relativ brist på östrogen (*Bigsby RM et al. 1999*). Åldersrelaterad katarakt definieras som katarakt förekommande hos personer äldre än 50 och vars uppkomst inte är kopplad till någon typ av trauma (mekaniskt, kemiskt, strålning). Äldre befolkning framför allt i västvärlden är en viktig anledning till ökningen av katarakt i befolkningen (*Vrensen GJFM, 2009*). I delar av världen utan säker tillgång till rent vatten är dehydrering till följd av till exempel allvarlig diarrésjukdom en vanlig riskfaktor för katarakt. En episod av allvarlig diarré ökar risken 4,1 gånger att drabbas av katarakt (*Minassian DC et al. 1984*). Diarré, malnutrition, dehydrering, höga nivåer av urea leder till en osmotisk obalans och ackumulering av cyanat (*Harding JJ. 1991*). Cyanat har en negativ effekt på glutationsnivåerna vars antioxidativa egenskaper tros skydda mot katarakt.

Systemisk arteriell hypertension (HTN) kan leda till kataraktbildning genom minskning av Na⁺K⁺ATPase-aktivitet i linsepotelet. In vitro studier har visat att möss som får Na⁺K⁺-ATPase inhibitorer resulterar i en grumling av linsen (*Mayman CI et al. 1979*). Mekanismen bakom tros vara läckage genom membranerna på grund av ökad osmolalitet, vilket leder till svullnad och fluktuationer i refraktivt index (*Jobling AI, 2002*). HTN har även ett samband med ökade CRP-nivåer som kan peka på en underliggande inflammatorisk process som orsak till katarakt (*Nemet AY et al. 2010*). Rökning är en välkänd riskfaktor, och har visats markant öka risken för nukleär katarakt genom aromatiska kolväten som oxidativt modifierar komponenter i linsen (*Christen WG et al. 1992*).

Oxidativ stress är en av de mest signifikanta och vanligaste faktorerna i kataraktpatogenesen, och kan peka på en systemisk generaliserad vävnadsskada. Kronisk oxidativ stress kan öka hastigheten av kroppens åldrande och kan ligga bakom den påvisade ökade dödligheten hos personer med nukleär katarakt (*Li L et al 2009*).

Glutation (*GSH*) är en av linsens viktigaste antioxidanter och finns i mycket högre koncentration i fiberceller i yttre cortex (*Giblin FJ, 2000*). Oxidativa processer i linsen ökar med åldern, och hos äldre personer har glutations (*GSH*) och andra antioxidanter svårare att ta sig till linsnukleus, varför de skadliga effekterna av oxidativ stress blir som störst just där (*Truscott RJ et al. 2005*). Koncentrationen av *GSH* i linsnukleus minskar med ca. 40% efter medelåldern, och koncentrationen av *GSH* i nukleus i

linser med katarakt är extremt låga trots att koncentrationen i cortex kan vara hög (*Bova et al, 2001, Augusteyn et al 1977*). GSH i reducerad form når linsnukleus via diffundering genom ett nätverk av gap junctions, men vid ökad ålder skapas det barriärer som hindrar detta flöde (*Sweeney MH et al. 2003*).

Mekaniskt trauma mot ögat kan föranleda kataraktbildning. Yttre linskapseln skadas och vätska läcker in i linsen som sväller upp och grumlar då proteiner i linsen denatureras. Dessa skador är vanligare hos unga män och hos personer med högriskyrken som svetsare eller glasbruk. (*Davidson M. 1940*).

Andra ögonåkommor kan även dessa öka risken för katarakt. Glaukom och dess behandlingar, framför allt kolinesterasinhämmare och andra läkemedel med miotisk effekt är en riskfaktor. Även Uveit, korneal hypopyon, endofthalmit, retinitis pigmentosa, retinoblastom ökar risken för katarakt (*Khurana AK. 2007*).

Pseudoexfoliationer har ett välkänt samband med katarakt, och förekomst av pseudoexfoliationer är en stark prediktor för kataraktkirurgi. (*Ekström C et al. 2015*)

Diabetes Mellitus är en av de vanligaste orsakerna till kortikal katarakt (*Machan CM et al 2012*). Hyperglykemi orsakar ökad proteinglykosylering, osmotisk stress, oxidativ stress. (*Kowluru RA et al. 2001*). Det har uppskattats att 2025 kommer fler än 300 miljoner människor globalt att ha Diabetes Mellitus, vilket kan föranleda en ökning av incidensen av katarakt. (*Stenson S. 2009*) Hos denna patientgrupp är även kronisk statinbehandling vanlig, vilket i studier har visats ha ett samband med kataraktutveckling. En hypotes om mekanismen bakom kan vara att linsmembranet behöver kolesterol för epitelcellutveckling och adekvat linstransparens. (*Cenedella RJ et al. 1996*). Till stöd för detta har personer med hereditär kolesteroldeficiens högre risk för katarakt.

Många vanliga läkemedel och framför allt kortikosteroider kan vara en riskfaktor för katarakt (*Spencer R et al. 1965*). Bruk av kortikosteroider är en av de vanligaste orsakerna till sekundär katarakt och estimerades vara orsaken till 4,7% av alla kataraktoperationer i Oxford (*Jobling AI et al. 2002*). Mekanismen bakom är ännu inte klarlagd men hypotiseras bero på oxidativ skada och störning av tillväxtfaktorer i linsen (*McLean CJ et al. 1995*). Alkohol ökar risken för samtliga typer av katarakt genom både oxidativ stress och direkta toxiska effekter (*Harding JJ et al. 1989*).

Strålning, och framför allt UV-strålning, är en annan välkänd riskfaktor. Data från HANES-enkäten visar att förekomst av katarakt utan förekomst av kataraktorsakande sjukdomar ökar med stigande antal årliga solljustimmar (*Hiller R et al. 1977*). Studier i Australien har visat att katarakt har högre prevalens och lägre debutålder i områden med högre UV-index (*Hollows F et al. 1981*). Katarakt är 3,8 gånger vanligare i områden med 12 timmars daglig solljusexponering jämfört med områden som har 7 timmars exponering (*Brilliant LB et al. 1983*).

Okulära sjukdomar har länge kopplats till ökad mortalitet, även om det fortfarande råder oklarhet i exakt vilka som ger en signifikant ökad risk och mekanismen bakom. I en stor kinesisk studie hittades ingen signifikant association mellan ökad mortalitet och nukleär katarakt, kortikal katarakt eller subkapsulär posterior katarakt när resultaten justerades för socioekonomisk status, ålder, kön, rökning (*Xu L et al. 2009*). Det finns tecken på att förändringar i linsen kan vara en effekt av försämrad systemisk hälsa. En nyligen genomförd stor systematisk review/meta-analys påvisade en stark association mellan alla typer av katarakt, men främst nukleär katarakt, och ökad mortalitet. Kataraktkirurgi hade dock ingen signifikant påverkan på mortaliteten varför det hypotiseras att katarakt kan vara en markör för åldrande och systemsjukdom, och att förekomst av katarakt alltså speglar en bakomliggande sjuklighet (*Song E. et al. 2014*). Det kan även bero på att personer som genomgått kataraktkirurgi generellt har hälsosammare leverne och ha bättre tillgång till välfungerande sjukvård (*Knudson MD et al. 2006*). Andra studier har dock visat på bättre överlevnad hos gruppen kataraktopererade (*Tseng VL et al. 2006*). Denna association tros bero på ökad självständighet och funktion efter operationen.

Inflammatoriska processer i kroppen och ökade nivåer av CRP och IL-6 har också associerats med diabetes mellitus och katarakt (*Pradhan AD et al. 2001*).

Hjärt och kärlsjukdomar och i synnerhet kranskärslssjukdomar (CAD) har i flera studier visats ha en association till katarakt. Vid kranskärslssjukdomar påverkas karotiderna och i förlängningen så reduceras det okulära blodflödet (*Patterson JW 1955*). Reducerat okulärt blodflöde har en påverkan på utveckling av många ögonsjukdomar, och inverst så har ökat flöde i *arteria ophthalmica* visats ha en skyddande effekt mot kataraktutveckling. Ett samband mellan katarakt och hjärt- och kärlsjukdomar pekar på att oxidativ stress kan ligga bakom bägge dessa tillstånd, då

oxidativ skada på lipoproteiner kan accelerera utveckling av hjärt- och kärlsjukdom och katarakt (*Nemet AY et al. 2010*)

Således finns det många vanligt förekommande riskfaktorer för utveckling av katarakt. 2016 utfördes 125 000 kataraktoperationer i Sverige, och hälften av Sveriges befolkning kommer någon gång under livet behöva opereras (*Nationella kataraktregistret, 2016*). Med en åldrande befolkning, samt kopplingen mellan katarakt och vanliga folksjukdomar som diabetes mellitus och hypertension, finns det fog att tro att förekomsten av katarakt kommer att öka i framtiden. Det är därför högst relevant för folkhälsan att närmare undersöka huruvida det finns ett samband mellan katarakt och mortalitet. Om det visar sig att samband finns skulle riktade insatser mot prevention av katarakt kunna genomföras.

Metod

Kohorten/Studiepopulationen

Studiepopulationen som ligger till underlag för studien är en kohort som till stor del består av personer som genomgick en befolkningsundersökning om glaukom i Tierps kommun. Undersökningen genomfördes mellan åren 1984 till 1986 och omfattade personer mellan 65-74 år.

I undersökningen noterades förekomst och en gradering av mängden katarakt. Typ av katarakt angavs dock inte, varför kompletterande data har inhämtats från relevanta journalhandlingar. Kohorten innefattar även data från personer som inte deltog i befolkningsundersökningen i Tierp 1984 - 86. Denna data har inhämtats från glaukomjournaler och övriga journalhandlingar från ögonmottagningen i Tierp, och omfattar åren 1978 - 2007. Data från journaler har inte bedömts utefter ett protokoll och får därför anses mer osäker och som en eventuell felkälla.

Kohorten består av 1908 personer i åldern 65-74 år. 91 personer har senare uteslutits av följande anledningar:

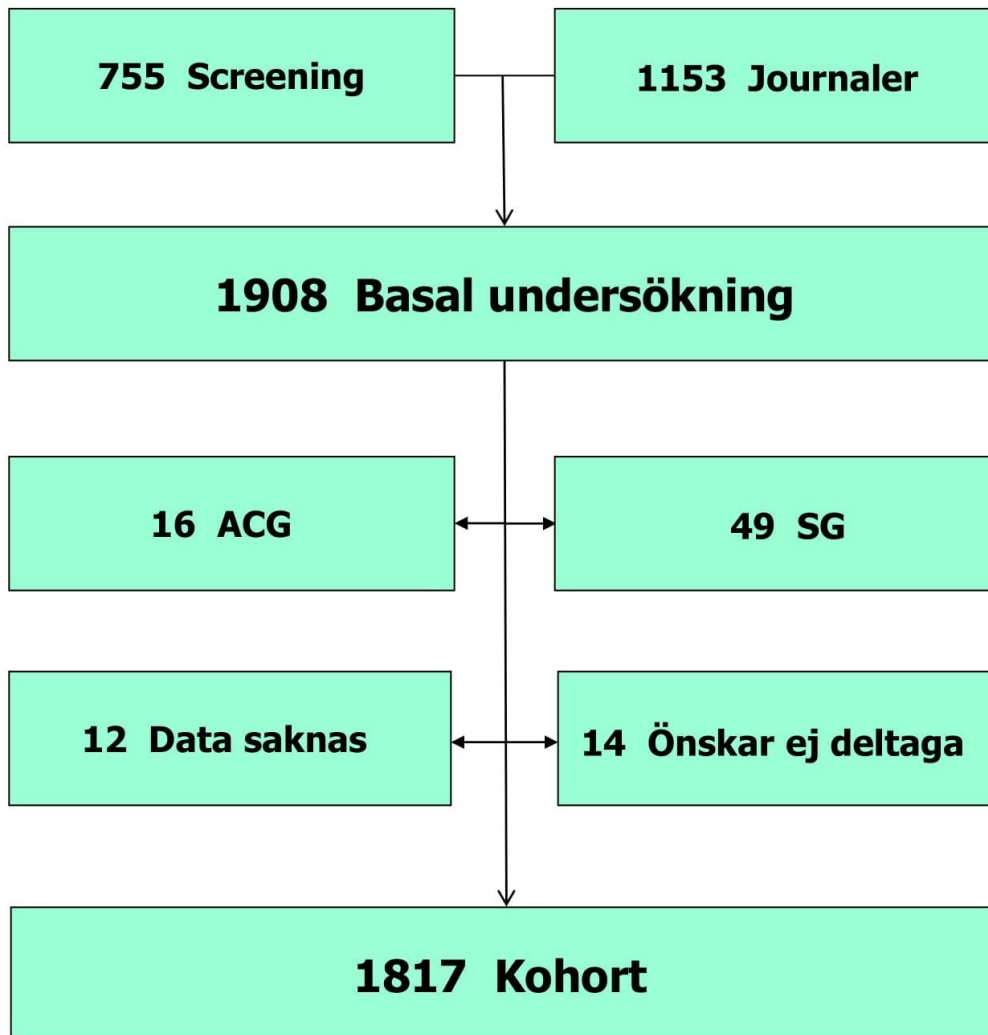
Trångvinkelglaukom (ACG): 16 personer,

Sekundärglaukom (SG): 49 personer,

uppgifter saknas: 12 personer,

avböjer deltagande: 14 personer,

Efter exkluderingar återstår 1817 personer. Se figur 1 nedan.



Figur 1. Kohortens sammansättning.

Basala Undersökningen

Mellan åren 1984 - 86 genomfördes en stor populationsbaserad studie på förekomsten av öppenvinkelglaukom (OAG). Denna studie hade en målpopulation på 2429 personer i åldern 65 - 74, varav 838 kallades till ögonmottagningen i Tierp. 755 genomgick en så kallad screeningundersökning där ögontrycksmätning, synfältsundersökning samt gonioskopi genomfördes. Efter pupilldilatation medelst tropikamid gjordes även undersökning i genomfallande ljus med spaltlampa där bland annat förekomst och grad av katarakt noterades.

Sjukdomshistoria med avseende på ögonsymtom, aktuella läkemedel, tidigare ögontillstånd och eventuell behandling och hereditet för glaukom togs på samtliga deltagande.

Ett tillskott till den ursprungliga kohorten gjordes genom glaukomjournaler från Ögonmottagningen i Tierp. Dessa patienter var i åldern 65 - 74 vid det första besöket. Undersökningar som genomfördes var bland annat synskärpa, ögontrycksmätning, synfältsundersökning. Förekomst av katarakt fastslogs genom undersökning i genomfallande ljus med spaltlampa. Aktuell eller tidigare medicinsk behandling och ögonoperationer finns även det nedtecknat i journalerna. Detta tillskott omfattar 1153 personer.

Efter sammanslagning av dessa bägge grupper, samt exkluderingar av diverse skäl återstod 1817 personer. Se figur 1 ovan.

Datainsamling

Kohorten följdes upp med avseende på dödsfall. Genom sökning i journaler noterades dödsfall och datum för detta. Personer med katarakt i den basala undersökningen räknades som exponerade. Den basala undersökningen för de personer som deltog i befolkningsundersökningen skedde mellan 1984-86. Den basala undersökningen på övriga personer i kohorten ägde rum mellan åren 1978-2007.

Sammanlagt noterades förekomst av katarakt hos 778 personer under den basala undersökningen.

Övriga riskfaktorer som ansågs relevanta för mortalitet fanns tidigare noterat i journaler. Se nedan i Tabell 2 för utförligare sammanställning.

Slutdatum för studien var 2018-03-01.

Statistik

Som en statistisk metod för att se huruvida personer exponerade för katarakt har en högre mortalitet jämfört med personer utan exponering för katarakt beräknades den standardiserade mortalitetskvoten (*Standardized mortality ratio, SMR*). Det justerades för ålder och kön. SMR beräknades även för kategorierna: ålder ≥ 70 år, manligt kön, aktiv rökare, cancer (alla diagnoser), diabetes mellitus, hypertension (behandlad), ischemisk hjärtsjukdom, artärsjukdom, obstruktiv lungsjukdom. Samtliga justerade för ålder och kön. SMR för dessa variabler beräknades till 95% konfidensintervall, och redovisas i Tabell 2.

För att analysera effekten av mer än en variabel genomfördes även en Multivariat överlevnadsanalys i enlighet med *Cox proportional hazards regression analysis*. Exponering för katarakt och dess påverkan på mortalitet justerades för ålder, kön, rökning. Verktyg för multivariata analysen var Statistica 12.0. Statistiska beräkningarna utfördes av Curt Ekström.

Etik

Studien är godkänd Regionala Etikprövningsnämnden i Uppsala, Dnr 2012/428

Resultat

Av de 1817 personer som utgjorde den slutgiltiga kohorten avled 1577 fram till studiens slutdatum 1 Mars 2018. Antalet personår under risk för de avlidna uppgick till 26 511 år, vilket ger en incidens med avseende på dödsfall (*Mortality rate*) på 59,5 fall/1000 personår.

I den del av kohorten som ingick i befolkningsundersökningen avled 739 personer av 746, vilket ger en incidens på 65,9 fall/1000 personår. Motsvarande siffror för den del av kohorten som inte ingick i befolkningsundersökningen var 838 dödsfall av 1071 medverkande, en incidens på 54,8 fall/1000 personår.

En trolig förklaring för den högre incidensen hos den grupp som deltog i befolkningsundersökningen är att dessa är födda tidigare under 1900-talet.

Totalt i kohorten var 778 (43%) personer under risk, dvs exponerade för katarakt. Av dessa avled 668 fram tills studiens slutdatum, vilket ger en incidens på 61,9 fall/1000 personår.

1039 personer i kohorten hade ingen katarakt, och räknades således inte som exponerade. Av dessa avled 909 fram tills studiens slutdatum, vilket ger en incidens på 57,8 fall/ 1000 personår.

Den relativa risken för den exponerade delen av kohorten är alltså 1,07, men ingen hänsyn har då tagits till andra faktorer.

Tabell 1. Kohortens sammansättning efter ålder och kön.

Åldersgrupp	Antal personer (<i>n</i> = 1 817)		Antal personår (<i>n</i> = 26 512)	
	Kvinnor (%)	Män (%)	Kvinnor (%)	Män (%)
65-69 år	561 (55)	408 (52)	9 832 (60)	6 047 (59)
70-74 år	467 (45)	381 (48)	6 475 (40)	4 159 (41)
65-74 år	1028 (100)	789 (100)	16 306 (100)	10 206 (100)

Uppföljningstid i medeltal: 14,6 år (standarddeviation: 7,2)

För en mer gedigen genomgång av potentiella riskfaktorer och deras eventuella samband med dödsfall beräknades den standardiserade mortalitetskvoten (*SMR*) för dessa. Efter standardisering för ålder och kön beräknades *SMR* för den exponerade gruppen relativt den icke-exponerade till 1,01 (95% KI: 0,91-1,12).

Övriga potentiella riskfaktorer undersöktes för både den exponerade gruppen och den icke-exponerade gruppen, och *SMR* korrigerat för kön och ålder beräknades. Se nedan i *Tabell 2* för utförligare statistik.

Ålder ≥ 70 år hade en standardiserad mortalitetskvot på 1,44 i den exponerade gruppen jämfört med 1,51 i den icke-exponerade, och som helhet hade gruppen ≥ 70 år 1,48 gånger ökad risk (95% KI: 1,34-1,64) jämfört med gruppen < 70 år. Män hade en generellt högre risk än kvinnor med en standardiserad mortalitetskvot på 1,30 (95% KI: 1,17-1,43). Även hos aktiva rökare uppvisades en högre standardiserad mortalitetskvot om 1,34 hos icke-exponerade, jämfört med 1,27 i gruppen exponerade.

Gruppen exponerade hade en högre mortalitetskvot med avseende på endast två av de potentiella riskfaktorerna, *Sjukdomar i artärer* och *Diabetes Mellitus*. I övrigt fanns

det inga större skillnader i dödlighet i sjukdom mellan exponerade och icke-exponerade.

Tabell 2. Samband mellan potentiella riskfaktorer och dödsfall efter förekomst av katarakt i en kohort omfattande 1817 individer, korrigerat för kön och ålder.

		Katarakt (<i>n</i> = 778)		Ingen katarakt (<i>n</i> = 1,039)		
		Antal fall	SMR (95% KI)	Antal fall	SMR	(95% KI)
Basala karaktäristika						
Ålder ≥ 70 år *	Nej	262	1,00	528	1,00	
	Ja	406	1,44 (1,23–1,68)	381	1,51 (1,32–1,72)	
Manligt kön †	Nej	405	1,00	464	1,00	
	Ja	263	1,30 (1,11–1,52)	445	1,30 (1,14–1,48)	
Aktiv rökare	Nej	561	1,00	756	1,00	
	Ja	107	1,27 (1,02–1,57)	153	1,34 (1,12–1,61)	
Cancer, alla diagnoser	Nej	593	1,00	797	1,00	
	Ja	75	1,11 (0,87–1,41)	112	1,30 (1,07–1,59)	
Diabetes mellitus	Nej	561	1,00	765	1,00	
	Ja	107	1,57 (1,27–1,93)	144	1,45 (1,21–1,73)	
Hypertension, behandlad	Nej	389	1,00	578	1,00	
	Ja	279	1,18 (1,01–1,38)	331	1,23 (1,07–1,41)	
Ischemisk hjärtsjukdom	Nej	530	1,00	745	1,00	
	Ja	138	1,33 (1,10–1,61)	164	1,34 (1,13–1,59)	
Sjukdomar i artärer	Nej	630	1,00	870	1,00	
	Ja	38	1,81 (1,31–2,52)	39	1,35 (0,98–1,87)	
Obstruktiv lungsjukdom	Nej	614	1,00	838	1,00	
	Ja	54	1,18 (0,89–1,56)	71	1,36 (1,07–1,73)	

SMR = standardiserad mortalitetskvot; KI = konfidensintervall

* Korrigerat för kön; † Korrigerat för ålder

Hasardkvot (HR) togs fram genom en multivariat överlevnadsanalys i enlighet med *Cox proportional hazards model*. Med avseende på katarakt beräknades en hasardkvot på 1,01 hos den exponerade gruppen, motsvarande siffra hos icke-exponerade gruppen var 1,00, med ett 95% konfidensintervall mellan 0,91-1,12. Således finns det ingen signifikant koppling mellan förekomst av katarakt och mortalitet vid korrigerat för ålder, kön och rökning.

Manligt kön beräknades ha högst hasardkvot (1,91), följt av rökning (1,67) och ålder per år (1,14).

Tabell 3. Coxmodell med fasta och tidsberoende kovariater som prediktorer för dödsfall i en kohort omfattande 1817 individer.

Kovariat		Antal		
		dödsfall	HR	(95% KI)
<i>Fixerade</i>				
Katarakt	Nej	909	1,00	
	Ja	668	1,01	(0,91–1,12)
Ålder (per år)		1577	1,14	(1,12–1,16)
Manligt kön	Nej	869	1,00	
	Ja	708	1,91	(1,53–2,39)
Aktiv rökare	Nej	1317	1,00	
	Ja	260	1,67	(1,46–1,92)
<i>Tidsberoende</i>				
Manligt kön *	Nej	869	1,00	
	Ja	708	0,98	(0,97–1,00)

HR = hasardkvot; KI = konfidensintervall.

* Per uppföljningsår

Diskussion

Studiens målsättning var att undersöka om personer med katarakt uppvisade en högre mortalitet jämfört med personer utan katarakt.

Efter studiens slutdatum kunde inget sådant samband styrkas.

Med avseende på dödsfall hade den exponerade gruppen en högre incidens med en relativ risk om 1,07 jämfört med den icke-exponerade gruppen. När hänsyn tas till kön och ålder beräknas den standardiserade mortalitetskvoten (SMR) till 1,01.

En hasardkvot på 1,01 korrigerad för ålder, kön och rökning stöder även den slutsatsen att ett samband inte finns mellan katarakt och mortalitet.

Liknande slutsats fanns i en stor kinesisk studie (Xu L et al. 2009) där syftet var att undersöka relationen mellan mortalitet och några av de vanligaste ögonsjukdomarna.

2001 undersöktes 4439 personer med en genomsnittlig ålder på 56,2 år, och 2006 bjöds samtliga in igen för ny undersökning, varav 3251 undersöktes.

När hänsyn togs till socioekonomiska faktorer, ålder, kön och rökning i en multivariat analys hittades ingen signifikant koppling mellan någon typ av katarakt och mortalitet. En eventuell felkälla till denna studie är det låga antalet avlidna, 3,2%, vilket minskar styrkan i den statistiska analysen.

Andra studier pekar dock på att det finns ett samband. I den så kallade Blue Mountains Eye Study (Cugati et al 2007) undersöktes 3654 personer mellan åren 1992-94. Slutdatum för studien var 2003, med en genomsnittlig uppföljningstid på 11 år och antalet dödsfall var totalt 1051.

Efter korrigerad för ålder, kön, BMI, hypertension, diabetes mellitus, rökning och historik av hjärtkärlsjukdom kvarstod ett samband mellan samtliga typer av katarakt och mortalitet. När siffrorna även justeras för synnedläggning blev sambandet något svagare men fortfarande signifikant. En hypotes till detta samband som förs fram i

studien är oxidativ stress som tros vara en gemensam etiologisk faktor för både katarakt och hjärtkärlsjukdom.

En stor systematisk review/meta-analys (*Song et al. 2014*), visade resultat i samma riktning. 10 stora populationsbaserade studier med totalt 39 659 personer inkluderades i meta-analysen.

Resultatet visade på att alla typer av katarakt hade ett signifikant samband med en högre mortalitet. Starkast association hade nukleär katarakt. Kataraktoperation uppvisade dock inget signifikant samband med mortalitet, vilket överensstämmer med en ny studie (*Tseng et al. 2017*), där kvinnor som opererades hade signifikant lägre mortalitet än kvinnor som inte genomgick operation. Eventuellt beroende på att kataraktkirurgi ofta ger en allmän funktionsförbättring och alltså mindre risk för fall och frakturer.

Fördelarna med denna studie är framför allt det stora antalet deltagare och en lång uppföljningstid om 14,6 år i genomsnitt.

Vidare är utformningen som en retrospektiv kohort-studie väl lämpad för att studera en utvald exponering och dess eventuella effekter under lång tid. I denna studie definierades exponerad som förekomst av katarakt, och utfall som dödsfall. Då exponeringen i denna studie alltid skett innan utfallet ges det goda möjligheter att bestämma huruvida det finns ett samband.

Definitionen av utfall som använts i denna studie har fördelen av att vara helt definitiv och utom risk för felbedömning. Data om dödsfall inhämtades från journalsystemet Cosmic, som får sin information direkt från det lokala befolkningsregistret (*Masterbef*).

Studiepopulationen skiljer sig åt i det avseende att den del av kohorten som kommer från befolkningsundersökningen rekryterats slumpmässigt och utgör cirka 40% av kohorten. Övriga har rekryterats genom glaukomjournaler och har alltså vid en tidpunkt själva sökt vård för besvär relaterade till ögon. Det innebär att en stor del av kohorten kan vara mer sjuklig och mer benägen att få problem med katarakt, jämfört med befolkningen i området som helhet.

Dock hade den del som rekryterats via journaler en lägre incidens än den del som ingick i befolkningsundersökningen, men ingen hänsyn togs då till att de som ingick i befolkningsundersökningen generellt var äldre.

Vid den basala undersökningen av den del som ingick i befolkningsundersökningen användes ett protokoll för att gradera mängden katarakt. I den del som inhämtats från journalhandlingar gjordes undersökningen i många fall utan ett protokoll, vilket betyder att information mängden samt typen av katarakt inte är lika tillförlitlig.

Undersökningarna har dock nästan uteslutande skett på samma ögonmottagning och utförts av samma personal, men det är möjligt att det skett viss felklassificering.

Slutsats

Inget samband mellan katarakt och mortalitet (*all-cause mortality*) kunde styrkas i denna studie.

Referenser

Augusteyn RC. Growth of the human eye lens. *Mol Vis* 13 2007:252-257

Augusteyn, R.C., Truscott, R.J.W 1977b. Oxidative changes in human lens proteins during senile nuclear cataract formation. *Biochim. Biophys. Acta* 492, 43–52

Benson WH, Farber ME, Caplan RJ. Increased mortality rates after cataract surgery: a statistical analysis. *Ophthalmology*. 1988;95(9): 1288-1292

Berman K, Brodaty H. Psychosocial effects of age-related macular degeneration. *Int Psychogeriatr*. 2006;18(3):415-428

Berthoud VM, Beyer EC. Oxidative Stress, Lens Gap Junctions, and Cataracts. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2009;11(2):339-353. doi:10.1089/ars.2008.2119.

Bigsby RM, Horacio C, Andrea CG, Clinton JG. Protective effects of estrogen in age related cataracts. *Proc Natl Acad Sci* 1999; 96:9328- 32

Brilliant LB, Grasset NC, Pokhrel RP. Association among cataract prevalence, sunlight hours and altitude in the Himalayas. *Am J Epidemiol* 1983;118:250- 64

Bova, L.M., Sweeney, M.J.H., Jamie, J.F., Truscott, R.J.W., 2001. Major changes in human ocular UV protection with age. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 42, 200–205

Cenedella RJ. Cholesterol and cataracts. *Survey of Ophthalmology*, Volume 40 , Issue 4 , 320 - 337.

Christen WG, Manson JE, Seddon JM. A prospective study of cigarette smoking and risk of cataract in men. *JAMA* 1992; 268:989- 93.

Cugati S, Cumming RG, Smith W Et al. Visual impairment, age-related macular degeneration, cataract, and long-term mortality. The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2007; 125 (7): 917–92

Lens Lesions in Contusions

Davidson, M.

American Journal of Ophthalmology, Volume 23 , Issue 3 , 252 - 271

Ekström C, Botling Taube A. Pseudoexfoliation and cataract surgery: a population-based 30-year follow-up study. *Acta Ophthalmol* 2015; 93(8):774-777

Empana JP, Jouven X, Lemaitre RN, et al. Clinical depression and risk of out-of-hospital cardiac arrest. *Arch Intern Med*. 2006;166(2):195-200

Giblin FJ. Glutathione: a vital lens antioxidant. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2000 Apr;16(2):121-35.

Greiner J, Chylack L. Posterior subcapsular cataracts: Histopathologic study of steroid-associated cataracts. *Arch Ophthalmol* 1979; 97:135- 44.

Gupta VB, Rajagopala M, Ravishankar B. Etiopathogenesis of cataract: An appraisal. *Indian J Ophthalmol* 2014; 62:103-10

Harding JJ, Egerton M, Heyningen R et al. Diabetes, glaucoma, sex and cataract: analyses of combined data from two case control studies. *Br J Ophthalmol* 77 (1): 2-6

Harding J. *Cataract: Biochemistry, Epidemiology and Pharmacology*. London: Chapman – Hall; 1991. p. 83- 124

Harding JJ, van Heyningen R. Beer, cigarettes and military work as risk factors for cataract. *Dev Ophthalmol* 1989; 17:13- 16

Hiller R, Giacometti L, Yuen K. Sunlight and cataract: An epidemiological investigation. *Am J Epidemiol* 1977; 105:450- 59

Hollows F, Moran D. cataract- the ultraviolet risk factor. *Lancet* 1981; 11:1249- 50.

Ivers RQ, Cumming RG, Mitchell P Et al. Visual impairment and falls in older adults: the Blue Mountains Eye Study. *J Am Geriatr Soc*. 1998; 46(1):58-64

Ivers RQ, Norton R, Cumming RG et al. Visual impairment and risk of hip fracture. *Am J Epidemiol*. 2000;152(7):633-639

Jobling AI, Augusteyn RC. What causes steroid cataracts? A review of steroid-induced posterior subcapsular cataracts. *Clin Exp Optom* 2002; 85:61- 75.

Knudtson MD, Klein BE, Klein R. Age-related eye disease, visual impairment, and survival: The Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(2):243-249

Kowluru RA, Kennedy A. Therapeutic potential of anti-oxidants and diabetic retinopathy. *Exp Opin Investig Drugs* 2001; 10:1665- 76.

Kowluru RA, Kennedy A. Therapeutic potential of anti-oxidants and diabetic retinopathy. *Expert Opin Investig Drugs*. 2001 Sep;10(9):1665-76.

Li L, Duker JS, Yoshida Y, Niki E, Rasmussen H, et al 2009. Oxidative stress and antioxidant status in older adults with early cataract. *Eye (Lond)* 23: 1464-1468

Machan CM, Hrynchak PK, Irving EL. Age-related cataract is associated with type 2 diabetes and statin use. *Optom Vis Sci*. 2012 Aug;89(8):1165-71

MAYMAN, C. I., MILLER, D. and TIJERINA, M. L. (1979), IN VITRO PRODUCTION OF STEROID CATARACT IN BOVINE LENS. *Acta Ophthalmologica*, 57: 1107-1116.

McCarty CA, Nanjan MB, Taylor HR et al. Vision impairment predicts 5-year mortality. *Br J Ophthalmol*. 2001;85(3):322-326

McLean CJ, Lobo RF, Brazier DJ. Cataracts, glaucoma and femoral avascular necrosis caused by topical corticosteroid ointment.

Lancet 1995; 345:330.

Michael R, van Marle J, Vrensen GF, van den Berg TJ. Changes in the refractive index of lens fibre membranes during maturation – impact on lens transparency. *Exp Eye Res* 2003;77: 93-97

Michael R, Barraquer RI, Willekens B, van Marle J, Vrensen GF. Morphology of age related cuneiform cortical cataracts: the case for mechanical stress. *Vision Res* 2008;48: 626-634

Mitchell P, Cumming RG, Attebo K Et al. Prevalence of cataract in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1997; 104 (4): 581–588

Minassian DC, Mehra V, Jones BR. Dehydrational crisis from severe diarrhoea or heatstroke and risk of cataract. *Lancet* 1984; 1:751- 53.

Nationella kataraktregistret, årsrapport 2016

Nemet AY, Vinker S, Levartovsky S, Kaiserman I (2010) Is cataract associated with cardiovascular morbidity? *Eye* 24: 1352–1358.

Klein R, Klein BE, Moss SE. Age-related eye disease and survival: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 1995;113(3):333-339

Khurana AK. Diseases of the lens, *Comprehensive Ophthalmology*. 4th ed. New Delhi: New Age International (P) Ltd.; 2007. p. 167- 204

Knudson MD, Klein BE, Klein R. Age-related eye disease, visual impairment and survival: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 2006; 122:716-726

Stenson S. Healthy sight counseling: diabetes and the eye. *Clin Refract Optom* 2009; 20:248-58

Spencer R, Andelman S. Steroids are bad cataracts. Posterior subcapsular cataract formation in rheumatoid arthritis patients on long term steroid therapy. *Arch Ophthalmol* 1965; 74:38- 41

Song E, Sun H, Xu Y Et al. (2014). Age-related Cataract, Cataract Surgery and Subsequent Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 9(11): e112054.

Sweeney MH, Garland DL, Truscott RJ. Movement of cysteine in intact monkey lenses: the major site of entry is the germinative region. *Exp Eye Res*. 2003 Aug;77(2):245-51

Taylor HR, West SK, Rosenthal FS et al. Effect of ultraviolet radiation on cataract formation. *N Engl J Med* 1988, 316: 1429–1433

Tseng VL, Yu F, Lum F et al. Cataract surgery and mortality in the United States Medicare population. *Ophthalmology*. 2016;123(5):1019-1026

Tseng VL, Chlebowski RT, Yu F Et al. Association of cataract surgery with mortality in older women. Findings from the Women’s Health Initiative. *JAMA Ophthalmol* 2017 Oct 26

Truscott RJ. Age- related nuclear cataract- oxidation is the key. *Exp Eye Res* 2005; 80:709- 25

Varma SD. Scientific basis for medical therapy of cataracts by antioxidants. *Am J Clin Nutr*. 1991;53(1)(suppl):335S-345S

Vrensen GFJM. Early cortical lens opacities: a short overview. *Acta Ophthalmologica* 2009; 87 (6): 917–924

Wang JJ, Mitchell P, Simpson JM et al. Visual impairment, age-related cataract, and mortality. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(8): 1186-1190

West SK, Munoz B, Rubin GS, et al. Function and visual impairment in populationbased study of older adults: the SEE project: Salisbury eye evaluation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997;38(1):72-82

Witztum JL. The oxidation hypothesis of atherosclerosis. *Lancet*. 1994;344(8925):793-795

Xu L, Wang YX, Wang J et al. Mortality and ocular diseases. The Beijing Eye Study. *Ophthalmology* 2009; 116 (4): 732–738