

# Metabolisk kontrol med insulin hos patienter med diabetes mellitus og akut myokardieinfarkt (DIGAMI 2): effekt på mortalitet og morbiditet – sekundærpublikation

Kursusreservelæge Ida Gustafsson, professor Klas Malmberg, professor Lars Rydén, professor Hans Wedel, overlæge Kåre Birkeland, læge Aart Bootsma, professor Kenneth Dickstein, professor Suad Efendic, læge Miles Fisher, professor Anders Hamsten, professor Johan Herlitz, klinikchef Per Rossen Hildebrandt, læge Kenneth MacLeod, professor Markku Laakso, professor Christian T. Torp-Pedersen & professor Anders Waldenström for DIGAMI-2 investigatorerne

H:S Frederiksberg Hospital, Kardiologisk-Endokrinologisk Klinik, Karolinska University Hospital, Department of Cardiology, Department of Endocrinology, Sverige, Nordic School of Public Health, Sverige, Aker University Hospital, Department of Endocrinology, Norge, Academic Hospital Dijkzigt, Department of Medicine, Holland, Rogaland Hospital, Department of Medicine, Norge, Glasgow Royal Infirmary, Department of Endocrinology, England, Sahlgrenska University Hospital, Department of Endocrinology, Sverige, Royal Devon and Exeter Hospital, Department of Medicine, England, Kuopio University Hospital, Department of Medicine, Finland, H:S Bispebjerg Hospital, Kardiologisk Klinik, og Umeå University Hospital, Department of Medicine, Sverige

## Resume

Diabetes medfører en forringet prognose efter akut myokardieinfarkt. I Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) 2-studiet sammenlignes forskellige behandlingsstrategier for metabolisk kontrol hos 1.253 patienter med type 2-diabetes og akut myokardieinfarkt: Akut påbegyndt insulinterapi efterfulgt af langtidsbehandling forbedrede ikke overlevelsen i forhold til en konventionel metabolisk behandlingsstrategi, hvorved man opnåede samme niveau for glykæmisk kontrol. God glykæmisk kontrol synes dog at være vigtig, idet blod-sukkerniveau blev fundet at være en stærk uafhængig markør for langtidsmortalitet hos denne patientgruppe.

Patienter med diabetes og akut myokardieinfarkt (AMI) har en fordoblet hospitalmortalitet i forhold til patienter uden diabetes [1-3]. Langtidsopfølgning af disse patienter afslører en fortsat stigende overdødelighed, især som følge af fatale reinfarkter og hjerteinsufficiens. Til trods for forbedrede be-

handlingsstrategier, som har resulteret i faldende AMI-dødelighed, persisterer forskellen i morbiditet og mortalitet mellem patienter med og uden diabetes [4].

Faktorer af mulig betydning for den dårlige prognose efter AMI hos diabetespatienter omfatter autonom neuropati, forstyrrelser i trombocytfunktion, forstyrrelser i koagulation/fibrinolyse, dyslipidæmi og en høj forekomst af myokardieskadelige frie fede syrer under AMI [5]. Nogle af disse faktorer er relateret til den glykæmiske kontrol og påvirkes gunstigt af insulin.

I det første Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI)-studie fandt man en 30% mortalitetsreduktion efter et år, når diabetespatienter med AMI fik intensiv insulinbehandling begyndende med en insulinglukoseinfusion inden for 24 timer efter AMI'et [6, 7]. Den statistiske styrke i DIGAMI 1 var ikke tilstrækkelig til at undersøge, om den gavnlige effekt var forårsaget af den akutte insulinglukoseinfusion, den fortsatte insulinbaserede glykæmiske kontrol eller begge dele, hvorfor DIGAMI 2-studiet blev designet og udført. Hypotesen var, at tidlig og fortsat insulinbaseret metabolisk kontrol medfører en mortalitetsreduktion.

## Patienter og metode

DIGAMI 2 var et prospektivt, randomiseret, åbent multicenterstudie med blindet evaluering. Patienter, der var indlagt på hospital på mistanke om AMI (brystsmerter >15 min og/eller elektrokardiogram (EKG)-forandringer i form af nye Q-takker eller ST-forskydninger) og med enten kendt type 2-diabetes eller blodsukker højere end 11 mmol/l ved ankomsten, kunne inkluderes. Eksklusionskriterier omfattede kun inhabilitet af psykiske eller fysiske årsager, deltagelse i andre studier eller bopæl uden for hospitalets optageområde. Randomisering skulle foregå inden for 24 timer efter symptomdebut.

Patienterne blev stratificeret i henhold til alder, anamnese med tidligere AMI og hjerteinsufficiens samt forudgående behandling med digoxin og insulin. De blev randomiseret til en af følgende tre grupper: gruppe 1, akut insulinglukoseinfusion efterfulgt af insulinbaseret langtidsglykæmisk kontrol; gruppe 2, insulinglukoseinfusion efterfulgt af konventionel glykæmisk kontrol og gruppe 3, konventionel metabolisk kontrol akut og efterfølgende i henhold til lokal praksis. Den intensive insulinbehandling er beskrevet i detaljer tidligere [7]. Målet for blod-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

sukkerværdi under insulninglukoseinfusion var på 7-10 mmol/l. Efterfølgende behandlingsmål for gruppe 1-patienter var fasteblodsukker 5-7 mmol/l og ikkefastebloodsukker <10 mmol/l.

Opfølgningstiden var minimum seks måneder, maksimum tre år. Hovedformålet med DIGAMI 2 var at sammenligne den totale mortalitet mellem gruppe 1 og gruppe 2. Det sekundære formål var at sammenligne total mortalitet mellem gruppe 2 og gruppe 3. Det tertiære formål var at sammenligne morbiditet såsom reinfarkt, hjerteinsufficiens og apopleksi mellem de tre grupper. En uafhængig blindet komite vurderede og klassificerede alle events og dødsårsager.

### Statistik

Der blev anvendt *intention to treat*-analyse med ujusterede og justerede *Cox proportional hazard*-modeller. For det primære endepunkt var signifikansniveauet sat til 5%, for de sekundære til 1%.

Styregruppen stoppede studiet før tid grundet langsom patientinklusionshastighed, hvorfor power i nærværende studie kun blev 50% med hensyn til at detektere en 25% mortalitetsreduktion mellem hver af de tre grupper.

### Resultater

I alt indgik der 1.253 patienter i studiet, 474 (38%) blev randomiseret til gruppe 1, 473 (38%) til gruppe 2 og 306 (24%) til gruppe 3. Median opfølgningstid var 2,1 år. AMI-diagnosen defineret i henhold til de fælles European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)-retningslinjer [8] blev opfyldt for 84% af patienterne, knap halvdelen var STElevationsinfarkter. Patientkarakteristika ved randomisering fremgår af **Tabel 1**. Der var lavere forekomst af tidligere AMI og en tendens til lavere frekvens af hypertension i gruppe 3. I øvrigt var der ikke væsentlige forskelle mellem de tre grupper.

Før randomisering var omkring 30% i hver af de tre grupper blevet behandlet med insulin. Glykeret hæmoglobin (HbA<sub>1c</sub>) ( $\cong$ 7,3%) og blodsukker ( $\cong$ 12,7 mmol/l) havde ikke signifikant forskelligt niveau ved randomisering. Blodsukkeret faldt signifikant mere i gruppe 1 og gruppe 2 end i gruppe 3 i løbet af de første 24 timer (Tabel 1).

Anvendelsen af evidensbaseret AMI-behandling var udbredt og uden væsentlig forskel i de tre grupper. Stort set alle egnede patienter blev revaskulariseret, hovedsagelig vha. trombololyse. Ved udskrivelsen fik mere end 80% betablokkere, 75% fik lipidsænkende farmaka, 65% fik ACE-inhibitorer/angiotensin II-receptorantagonister, og 80% fik acetylsalicylsyre.

Ved udskrivelsen var henholdsvis 84%, 45% og 39% af patienterne i gruppe 1, 2 og 3 i behandling med subkutan administreret insulin. Flergangsterapi (insulin tre eller flere gange dagligt) blev anvendt hos henholdsvis 42%, 15% og 13% af patienterne i gruppe 1, 2 og 3. Ud over at blodsukkeret efter 24 timer var lidt lavere i gruppe 1 og gruppe 2 end i gruppe 3, var den metaboliske kontrol målt som enten fastebloodsukker eller HbA<sub>1c</sub> ikke signifikant forskellig i de tre grupper i opfølgningsperioden. Det terapeutiske mål for fastebloodsukker i gruppe 1 blev ikke opnået, idet fastebloodsukker var 8,0 mmol/l i gennemsnit ved slutningen af opfølgningsperioden i gruppe 1.

Episoder med blodsukker <3 mmol/l i de første 24 timer forekom hyppigere i gruppe 1 (12,7%; 27% symptomatisk) og i gruppe 2 (9,6%; 39% symptomatisk) end i gruppe 3 (1,0%; 33% symptomatisk).

Den samlede mortalitet i studiet var 277 ud af 1.253 (22,1%). Der var hverken signifikant mortalitetsforskel mellem gruppe 1 (23,4%) og gruppe 2 (22,6%) (*Hazard ratio* (HR) 1,03; 95% konfidensinterval (KI) 0,79-1,34;  $p = 0,831$ ) eller mellem

Tabel 1. Patientkarakteristika.

Variabel	Gruppe 1 (n = 474)	Gruppe 2 (n = 473)	Gruppe 3 (n = 306)	p-værdi
Alder, år; gennemsnit (SD)	68,1 (11,4)	68,6 (10,4)	68,4 (11,2)	0,7247
Mandligt køn, n (%)	318 (67)	310 (66)	209 (68)	0,7162
BMI, kg/m <sup>2</sup> ; gennemsnit (SD)	28,3 (4,9)	28,4 (4,7)	28,4 (4,4)	0,8772
Diabetesvarighed, år; gennemsnit (SD)	7,9 (8,2)	7,7 (8,3)	8,3 (8,3)	0,6313
Ryger, n (%)	103 (22)	124 (27)	73 (24)	0,2681
Tidligere				
akut myokardieinfarkt, n (%)	173 (37)	166 (35)	84 (28)	0,0246
hypertension, n (%)	244 (52)	225 (48)	138 (45)	0,1989
hjertesvigt, n (%)	89 (19)	83 (18)	48 (16)	0,5415
Ved randomisering				
HbA <sub>1c</sub> , %; gennemsnit (SD)	7,2 (1,7)	7,3 (1,7)	7,3 (1,7)	0,4806
blodsukker, mmol/l; gennemsnit (SD)	12,8 (4,5)	12,5 (4,4)	12,9 (4,6)	0,4135
serumkreatinin, mmol/l; gennemsnit (SD)	102 (43)	105 (47)	104 (47)	0,5572
serumkolesterol, mmol/l; gennemsnit (SD)	5,1 (1,3)	5,1 (1,3)	5,3 (1,2)	0,3662
24 timer efter randomisering				
blodsukker, mmol/l; gennemsnit (SD)	9,1 (3,0)	9,1 (2,8)	10,0 (3,6)	0,0001

SD = standarddeviation

BMI = *body mass index*

HbA<sub>1c</sub> = glykeret hæmoglobin

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

gruppe 2 (22,6%) og gruppe 3 (19,3%) (HR 1,23; 95% KI 0,89-1,69;  $p = 0,203$ ) (Figur 1). Mortaliteten i alle tre grupper var hovedsagelig kardiovaskulært betinget. Den kombinerede *event rate* for død, apopleksi eller reinfarkt var uden signifikant forskel mellem de tre grupper.

I studiepopulationen som helhed fandtes alder (HR = 2,14 for tiårsøgning;  $p < 0,001$ ), tidligere hjerteinsufficiens (HR = 1,71;  $p < 0,001$ ), serumkreatinin (HR = 1,13 for 40 mmol/l øgning;  $p < 0,001$ ) og blodsukker (HR = 1,20 for 3 mmol/l øgning;  $p < 0,001$ ) at være uafhængige risikofaktorer for død.

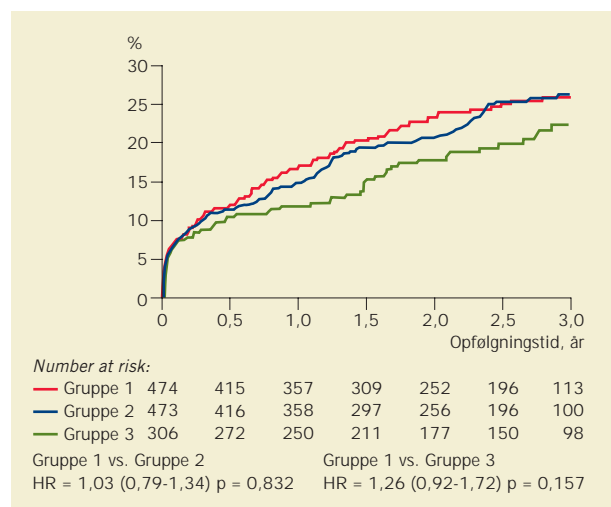
### Diskussion

Det væsentligste budskab, der kan udledes af dette studie, er, at effekten af tre forskellige behandlingsstrategier til opnåelse af metabolisk kontrol hos diabetespatienter med AMI er ensartet med hensyn til kort- og langtidsmortalitet. Hyperglykæmi vedblev dog at være en af de vigtigste prognostiske faktorer.

DIGAMI 2-studiet var oprindeligt planlagt til at inkludere 3.000 patienter, men studiet måtte standses præmaturt grundet lav inklusionsrate til trods for, at antallet af studiecentre blev udvidet undervejs. Da studiet var *investigator*-initieret, var der tale om et lavbudgetstudie, hvilket kan have haft betydning for vanskelighederne med at rekruttere centre og patienter nok. Denne erfaring rejser spørgsmålet, om det er tid til at diskutere principperne for fremtidig klinisk forskning i offentligt regi, herunder finansieringsmuligheder [9].

Den opnåede forskel i blodsukkerkontrol efter 24 timer mellem gruppe 1 og 2 i forhold til gruppe 3 var mindre end forventet. Dette beror på, at der i gruppe 3 var 14%, som modtog insulinglukoseinfusion foruden 41%, som fik supplerende insulininjektioner. Endvidere havde DIGAMI 2-patienterne ved randomisering et blodsukker, der var markant lavere ( $12,8 \pm 4,5$  mmol/l) end DIGAMI 1-patienternes ( $15,5 \pm 4,5$  mmol/l). Dette skyldes formodentlig ikke kun, at der blev krævet et blodsukker højere end 11 mmol/l ved ankomsten til hospitalet for alle DIGAMI 1-patienter, men også at den metaboliske kontrol hos diabetespatienter er blevet generelt bedre. De mest sandsynlige forklaringer på, at der ikke fandtes signifikant forskel mellem de tre grupper i langtidsglykæmisk kontrol er, at mindre end 50% af patienterne i gruppe 1 modtog flergangsterapi med insulin i opfølgingsperioden, og at den metaboliske kontrol i gruppe 2 og gruppe 3 var bedre end forventet.

I DIGAMI 2-studiet kunne det ikke afgøres, om stram metabolisk kontrol sigtende mod normoglykæmi har potentiale til at forbedre prognosen. Men fundet af hyperglykæmi som en vigtig risikofaktor og data fra et studie med intensivpatienter [10] understøtter det koncept, at stram metabolisk kontrol i sig selv er den vigtigste faktor. Hurtig normalisering af blodsukker med insulinglukoseinfusion, som er fundet effektivt i DIGAMI 1-studiet og i [10], er der ikke fundet evidens imod i DIGAMI 2-studiet.



Figur 1. Mortalitet i gruppe 1, gruppe 2 og gruppe 3 (*intention to treat*-analyse).

Det må antages, at et større patientmateriale ikke ville afsløre klinisk betydningsfulde forskelle i effekten af de forskellige metaboliske behandlingsstrategier – den fundne meget lille mortalitetsforskel taget i betragtning. Fortolkningen bliver således, at der ikke er evidens for en gavnlig effekt af insulin, hvis der ikke gives en tilstrækkelig mængde til at opnå en forskel i glykæmisk kontrol. Det kan konstateres, at til trods for en strikt protokoldefineret strategi og dedikerede investorer var det vanskeligt at opnå god glykæmisk kontrol, hvilket også er erfaret i andre studier. Dette understreger behovet for nye farmakologiske midler og behandlingsstrategier, som effektivt kan normalisere den glykæmiske kontrol.

### Konklusion

I DIGAMI 2-studiet kunne det ikke påvises, at akut introduceret langtidshandling med insulin forbedrer overlevelsen hos type 2-diabetes-patienter med akut myokardieinfarkt i forhold til en konventionel metabolisk behandlingstrategi, hvormed man opnåede samme niveau for glykæmisk kontrol. God glykæmisk kontrol synes dog at være vigtig, idet blod-sukkerniveau blev fundet at være en stærk, uafhængig markør for langtidsmortalitet i denne patientgruppe.

Korrespondance: *Ida Gustafsson*, Kardiologisk-endokrinologisk Klinik E, H:S Frederiksberg Hospital, DK-2000 Frederiksberg. E-mail: [gustafsson@dadlnet.dk](mailto:gustafsson@dadlnet.dk)

Antaget: 23. november 2005  
Interessekonflikter: Ingen angivet

Taksgelser: DIGAMI-2 studiet var støttet af The Swedish Heart-Lung Foundation, AFA Insurance, The King Gustav V and Queen Victoria Foundation, The Swedish Medical Research Council, The Swedish Diabetes Association, Hjerteforeningen (bevillingsnr. 97-1-5-84b-22474), Diabetesforeningen samt af betingelsesløse bevillinger fra Aventis Sweden og Novo Nordisk Danmark.

This article is based on a study first reported in *Eur Heart J* 2005;26:650-61.

### Litteratur

- Malmberg K, Ryden L. Myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J* 1988;9:259-64.

2. Gustafsson I, Hildebrandt P, Seibaek M et al. Long-term prognosis of diabetic patients with myocardial infarction – relation to antidiabetic treatment regimen. *Eur Heart J* 2000;21:1937-43.
3. Norhammar A, Malmberg K, Ryden L et al. Under utilisation of evidence-based treatment partially explains for the unfavourable prognosis in diabetic patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2003;24:838-44.
4. Norhammar A, Malmberg K, Diderholm E et al. Diabetes mellitus: the major risk factor in unstable coronary artery disease even after consideration of the extent of coronary artery disease and benefits of revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:585-91.
5. Rodrigues B, McNeill JH. The diabetic heart: metabolic causes for the development of a cardiomyopathy. *Cardiovasc Res* 1992;26:913-22.
6. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ* 1997;314:1512-5.
7. Malmberg K, Ryden L, Efendic S et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:57-65.
8. Myocardial infarction redefined – a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000;21:1502-13.
9. Bassand JP, Martin J, Ryden L et al. The need for resources for clinical research. *Eur Heart J* 2003;24:1171-3.
10. Van den Berghe G, Wouters P et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67.

## Risikoscore ved operation for medfødt hjertesygdom – sekundærpublikation

Stud.med. Signe Holm Larsen, overlæge Jens Pedersen, biostatistiker Jacob Jacobsen, forskningsleder Søren Paaske Johnsen, overlæge Ole Kromann Hansen, overlæge Keld E. Sørensen & professor Vibeke Elisabeth Hjortdal

Århus Universitetshospital, Skejby Sygehus, Hjerte-lunge-kar-kirurgisk Afdeling T, Anæstesiologisk-intensiv Afdeling I, og Kardiologisk Afdeling B, Århus Universitetshospital, Århus Hospital, Klinisk Epidemiologisk Afdeling

### Resume

Risikostratificering inden for områder med mange diagnoser er vanskelig. Risikoinddelingen *risk adjusted classification for congenital heart surgery* (RACHS-1) er skabt for at man kan forudsige mortalitet under indlæggelse for børn, der opereres for medfødt hjertesygdom. Vi brugte klassifikationen på operationer udført på Skejby Sygehus (1996-2002) og fandt, at RACHS-1 kan bruges til forudsigelse af mortalitet under indlæggelsen og indlæggelsestiden på Intensivafdelingen på Dansk Center for Medfødte Hjertesygdomme. Mortaliteten svarer til den, der er rapporteret fra andre større centre.

Der har i de senere år været en øget forståelse for nødvendigheden af dokumentation og evaluering af operationsresultaterne blandt andet inden for børnehjertekirurgi. Dette er ikke kun vigtigt for at kunne vurdere behandlingsudfaldet, men også for at sikre den bedst mulige behandling. Eftersom der er mange forskellige diagnoser, er det dog vanskeligt at foretage en standardiseret risikostratificering.

På Skejby Sygehus har der siden 1994 været etableret en børnehjertekirurgisk database med relevante patientoplysning-

er. Alle operationsdiagnoserne er i 2004 blevet inddelt i seks forskellige kategorier efter mortalitetsrisikoen under indlæggelse bedømt ved *risk adjusted classification for congenital heart surgery* (RACHS-1) [1]. Inddelingen er lavet i samarbejde med 11 pædiatriske kardiologer og børnehjertekirurger og er evalueret med data fra Pediatric Cardiac Care Consortium (PCCC) og Hospital Discharge (HD)-data fra tre stater i USA. *Boethig et al* har efterfølgende brugt inddelingen i en stor tysk population i Bad Oeynhausen (BO) [2] og fundet, at kategorierne var korreleret til den totale indlæggelsestid.

Vi ønskede at vurdere, om RACHS-1-inddelingen kunne anvendes på et i international sammenhæng middelstort center som Skejby Sygehus [3]. Ud over at vurdere sammenhængen mellem RACHS-1 og mortalitet undersøgte vi også, om andre præoperative faktorer, såsom vægt, alder og køn, kunne bruges til at forudsige mortalitet. Endelig undersøgte sammenhængen mellem RACHS-1 og indlæggelsestiden på Intensivafdelingen.

### Materiale og metoder

Fra januar 1996 til december 2002 blev der på Skejby Sygehus udført 1.019 kirurgiske indgreb på 889 børn under 15 år med medfødt hjertesygdom. Oplysninger om køn, alder, vægt, operationsprocedure, mortalitet under indlæggelse og indlæggelsestid på Intensivafdelingen blev trukket fra en elektronisk klinisk database på Intensivafdelingen. Patienterne blev inddelt i RACHS-1-kategorier ved at matche operationsproceduren for hver enkelt patient med en risikokategori. Operationer, hvor der blev udført flere procedurer, blev tildelt den højeste kategori [1]. Kombinerede procedurer udgjorde 23,7%.

I overensstemmelse med klassifikationen ekskluderedes patienter med pacemakerimplantationer (n = 1), reoperationer (n = 1), hjertetransplantationer (n = 10) og spædbørn, der var