

# Forekomst og prognostisk betydning af patologisk glukosemetabolisme ved akut myokardieinfarkt

Reservelæge Michael Egstrup, 1. reservelæge Finn Lund Henriksen, klinisk assistent Dan Eik Høfsten, overlæge Jørgen Hangaard & overlæge Kenneth Egstrup

Sygehus Fyn Svendborg/Nyborg, Medicinsk afdeling, Medicinsk Forskningsafdeling

Prævalensen af type 2-diabetes i Danmark er ukendt. I alt 160.000 personer har erkendt diabetes, og et tilsvarende antal anslås at have uopdaget diabetes. Diabetes er forbundet med øget risiko for makrovaskulær sygdom, og akut myokardieinfarkt (AMI) er en hyppig årsag til mortalitet og morbiditet hos disse patienter. Grænserne mellem normal og diabetisk glukosemetabolisme er imidlertid fastlagt ud fra tærskelværdier, og ved værdier over disse øges risikoen for mikrovaskulære komplikationer. Sammenhængen mellem kronisk hyperglykæmi og risiko for AMI er derfor ikke nødvendigvis begrænset til patienter med diabetes defineret ved de nuværende diagnostiske kriterier. Hos patienter uden karakteristiske symptomer på diabetes kræver diagnosen enten målinger af fasteplasmaglukose (FPG) eller oral glukosetoleranstest (OGTT), hvor plasmaglukose måles, mens patienten faster og to timer efter indtag af en glukoseopløsning. OGTT bidrager i modsætning til FPG med information om postprandiel hyperglykæmi, hvorved patienter med nedsat glukosetolerans (IGT) og diabetes med normalt fasteglukose kan identificeres.

Mens erkendt diabetes, der oftest er påvist ud fra FPG, ved AMI er velundersøgt, har man kun i nyere studier i de seneste

fem år belyst prævalens og prognostisk betydning af nyopdaget diabetes og IGT ved OGTT.

Denne statusartikel har til formål at opsummere viden om prævalens og prognostisk betydning af patologisk glukosemetabolisme ved AMI med vægt på to aktuelle studier, hvor OGTT indgår.

## Prævalens af kendt diabetes ved akut myokardieinfarkt

I mange ældre studier angiver man prævalensen af a priori erkendt diabetes hos AMI-patienter til at være 10-24% afhængigt af design og geografisk placering. I en europæisk multicenterundersøgelse [1] havde 664 ud af 2.107 patienter, der var indlagt med akut koronart syndrom, kendt diabetes, der var således en prævalens på 31%.

## Prævalens af nyopdaget diabetes og nedsat glukosetolerans ved akut myokardieinfarkt baseret på oral glukosetoleranstest

I GAMI-studiet undersøgte man antallet af patienter med nyopdaget diabetes og IGT i en AMI-kohorte ved brug af OGTT [2]. Undersøgelsen baseredes på 181 patienter, der havde haft AMI og ikke havde kendt diabetes. OGTT blev udført på samtlige inden udskrivelsen. Nyopdaget diabetes og IGT defineredes efter WHO's diagnostiske kriterier for diabetes: diabetisk P-glukosekoncentration ved OGTT: >11,1 mmol/l, og for IGT: 7,8 mmol/l < P-glukose < 11,1 mmol/l. 25% havde nyopdaget diabetes, og 41% havde IGT. Således havde kun en tredjedel normal glukosemetabolisme trods eksklusion af patienter med kendt diabetes. Sammenlignet med en alders- og kønsmatchet baggrundspopulation uden diabetes og kardiovaskulær sygdom var patologisk glukosemetabolisme næsten dobbelt så hyppig ved AMI [3]. The Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart (EHS) udførte en multicenterundersøgelse med 110 centre fordelt på 25 fortrinsvis europæiske lande [2]. Studiets formål var at fastlægge prævalensen af kendt og nyopdaget diabetes samt IGT hos såvel akut som elektivt indlagte patienter med koronarkarssygdom. Blandt 932 akutte patienter, ikke havde kendt diabetes og var indlagt med akut koronart syndrom, havde 32% IGT og 22% nyopdaget diabetes. Sammenholdes dette med prævalensen af kendt diabetes ved AMI, vil der i en given AMI-population findes mindst to tredjedele, der har IGT eller diabetes vurderet ved OGTT.

## Diagnosticering af diabetes og nedsat glukosetolerans: fasteplasmaglukose kontra oral glukosetoleranstest

Ifølge WHO-kriterierne diagnosticeres diabetes ud fra pato-

### Faktaboks

Forekomsten af kendt diabetes ved akut myokardieinfarkt er høj (10-31%)

Ved anvendelse af oral glukosetoleranstest (OGTT) kort tid efter akut myokardieinfarkt (AMI) er forekomsten af nyopdaget diabetes og nedsat glukosetolerans (IGT) >50%

Kun ved OGTT kan man diagnosticere den høje forekomst af nyopdaget diabetes og IGT

Kendt diabetes ved AMI øger risikoen for mortalitet 1,5-2 gange på kort og lang sigt

Nyopdaget diabetes, men næppe IGT, bestemt med OGTT synes at være en risikofaktor for mortalitet og kardiovaskulære hændelser

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

logisk forhøjet FPG eller to timers-plasmaglukose ved OGTT. Som udgangspunkt anbefales måling af FPG med udførelse af supplerende OGTT i de tilfælde, hvor FPG grænser til diabetes. I klinisk praksis er FPG blevet foretrukket grundet færre omkostninger, mindre tidsforbrug og større reproducerbarhed end med OGTT. FPG-måling alene har dog vist sig at være utilstrækkelig til diagnosticering af patologisk glukosemetabolisme ved AMI, da 43-69% af de OGTT-diagnosticerede diabetikere og per definition alle med IGT vil forblive uopdagede [2, 4]. Yderligere kan infarkt fremkaldt stressmetabolisme påvirke resultatet [5]. I modsætning hertil viste GAMI-studiet, at OGTT-resultater under indlæggelse kan reproducere ved opfølgingsundersøgelse efter tre måneder: Den samlede andel, der havde patologisk glukosemetabolisme var 65% mod 66% under indlæggelse. 40% havde IGT, og 25% havde nyopdaget diabetes. Der blev ikke publiceret data om den enkelte patient, hvorfor den intraindividuelle variation ikke kan fastslås. Studiet er samtidig af begrænset størrelse, men p.t. det eneste, hvori man sammenholder OGTT umiddelbart efter AMI med OGTT i stabil fase, hvor stresshyperglykæmi må formodes ikke at influere på resultatet.

#### Glukosemetabolismens prognostiske betydning ved akut myokardieinfarkt: kendt diabetes ved akut myokardieinfarkt

Den prognostiske betydning af kendt diabetes på tidspunktet for indlæggelse grundet AMI er undersøgt i adskillige studier, og der er fundet en betydelig øget mortalitet efter AMI. Dette gælder også for diabetikere, der har AMI og er blevet behandlet med perkutan koronarintervention (PCI). Mulige forklaringer er hyppigere forekomst af flerkarssygdom og hjerteinsufficiens hos diabetikere. Det ser dog ud til, at den prognoseforbedrende effekt af PCI-behandling ved ST-elevations-AMI også gælder for patienter med diabetes. I en noninvasivt behandlet infarktpopulation var mortalitetsrisikoen gennem fem års opfølgning efter AMI af samme størrelsesorden for patienter med kendt diabetes uden tidligere infarkt som for nondiabetiske patienter med verificeret tidligere AMI: Den justerede risikoforøgelse for patienter med kendt diabetes var 1,5 sammenlignet med 1,7 for patienter med tidligere AMI, begge sammenlignet med nondiabetiske patienter med førstegangs-AMI [6]. I andre studier genfinder man ved diabetes en mortalitetsrisiko, der er øget 1,5-2 gange både under indlæggelse og ved opfølgning [7].

#### Glukosemetabolismens prognostiske betydning ved akut myokardieinfarkt: Nydiagnosticeret diabetes og nedsat glukosetolerans

I betragtning af den høje forekomst af nyopdaget patologisk glukosemetabolisme hos patienter med AMI er forskel i mortalitet og morbiditet hos disse patienter sammenholdt med AMI-patienter uden patologisk glukosemetabolisme af betydning for individuel risikoanalyse og et muligt fremtidigt

mål for intervention. Antallet af studier, der har til formål at belyse prognosen efter AMI for OGTT-definerede grupperinger af glukosemetabolisme (normal glukosetolerans, IGT og nyopdaget diabetes), er imidlertid begrænset. Patienterne, der blev inkluderet i GAMI-studiet, er blevet fulgt med henblik på den prognostiske betydning af den glukometaboliske profil [8]. Grupperne med IGT og nyopdaget diabetes blev under et sammenlignet med grupperne med normal glukosetolerans. Effektmålet for prognose var »større kardiovaskulære hændelser« (kardiovaskulær død, nonfatal reinfarcing, nonfatal apopleksi og svær hjerteinsufficiens). Efter 36 måneders opfølgning havde patienter med patologisk glukosemetabolisme en justeret relativ risiko for større kardiovaskulære begivenheder på 4,2 (spændvidde: 1,26-13,84;  $p = 0,019$ ) i forhold til patienter med normal glukosemetabolisme. Dette skal sammenlignes med den justerede relative risiko ved forekomsten af tidligere AMI: Her fandtes risikoen for større kardiovaskulære begivenheder at være øget til 3,3. Den OGTT-vurderede glukometaboliske status var altså i højere grad prædiktiv for den fremtidige forekomst af større kardiovaskulære begivenheder end tilstedeværelsen af et tidligere infarkt hos patienter, der var indlagt med AMI. Publicerede data fra etårsopfølgningen i det større EHS-studie [9] muliggør ikke differentiering mellem populationerne med akut koronarcarssygdom og stabil koronarcarssygdom. Mortaliteten for populationen som helhed var for NGT 2,2%, for IGT 2,7%, for nyopdaget diabetes 5,5% og for kendt diabetes 7,7%.

I forhold til NGT var mortalitetsrisikoen i IGT-gruppen ikke signifikant forskellig herfra (relativ risiko (RR): 1,06), mens risikoen ved nyopdaget diabetes (RR: 2,02) var intermediær og ved kendt diabetes (RR: 2,4) størst. Også ved det kombinerede endepunkt (død, reinfarkt eller apopleksi) fandtes IGT og nyopdaget diabetes at være af henholdsvis ingen og intermediær prognostisk betydning i forhold til normal glukosetolerans.

#### Perspektiver

I GAMI- og EHS-studierne har man påvist en høj forekomst af nyopdaget diabetes og IGT ved AMI. Såfremt man undlader at foretage OGTT, vil langt den største andel af disse glukometaboliske forstyrrelser forblive uopdagede. Den foreliggende evidens er sparsom, men tyder på en prognostisk betydning af nyopdaget diabetes, mens IGT formentlig ikke i sig selv indebærer en dårligere prognose, men derimod en risiko for progression til diabetes. Der savnes flere studier med længere tids opfølgning og undersøgelser om betydningen af specifik intervention over for patienter med patologisk glukosemetabolisme. Indtil videre anbefales OGTT indført som screening ved AMI med henblik på regelret behandling af nyopdaget diabetes med diæt, perorale antidiabetika eller insulin samt livsstilsmodifikationer (fysisk aktivitet og diætvejledning) for at undgå eller udskyde progression til diabetes. Dette er i overensstemmelse med nye retningslinjer anbefalet

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

af en arbejdsgruppe under det europæiske kardiologiske selskab [10]. Begge grupper bør ligesom normoglykæmiske AMI-patienter behandles aggressivt med hensyn til øvrige risikofaktorer for iskæmisk hjertesygdom.

Korrespondance: *Kenneth Egstrup*, Medicinsk Forskningsafdeling, Sygehus Fyn Svendborg/Nyborg, DK-5700 Svendborg.  
E-mail: keeg@shf.fyns-amt.dk

Antaget: 31. maj 2007  
Interessekonflikter: Ingen

## Litteratur

1. Bartnik M, Ryden L, Ferraric R et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J* 2004;25:1880-90.
2. Norhammar A, Tenerz Å, Hamsten A et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet* 2002;359:2140-4.
3. Bartnik M, Malmberg K, Hamsten A et al. Abnormal glucose tolerance – a common risk factor in patients with acute myocardial infarction in comparison with population-based controls. *J Int Med* 2004;256:288-97.
4. Bartnik M, Rydén L, Malmberg K et al. Oral glucose tolerance test is needed for appropriate classification of glucose regulation in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. *Heart* 2007;93:72-7.
5. Lohman H, Berglund M, Agewall S. Should oral glucose tolerance test be a routine examination after a myocardial infarction? *Int J Cardiol* 2004;97:21-4.
6. Timmer JR, Ottervanger JP, Thomas K et al. Long-term, cause-specific mortality after myocardial infarction in diabetes. *Eur Heart J* 2004;25:926-31.
7. Klein L, Gheorghide M. Management of the patient with diabetes mellitus and myocardial infarction: Clinical Trials Update. *Am J Med* 2004 Mar 8; 116(suppl 5A):47S-63S.
8. Bartnik M, Malmberg K, Norhammar A et al. Newly detected abnormal glucose tolerance: an important predictor of long-term outcome after myocardial infarction. *Eur Heart J* 2004;25:1990-7.
9. Lenzen M, Ryden L, Öhrvik J et al. Diabetes known or newly detected, but not impaired glucose regulation, has a negative influence on 1-year outcome in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J* 2006;27:2969-74.
10. Rden L, Standl E, Bartnik M et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes. *Eur Heart J* 2007;28: 88-136.

## Forekomsten af patologisk glukosemetabolisme ved akut myokardieinfarkt på et dansk koronarafsnit

Reservelæge Michael Egstrup,  
1. reservelæge Finn Lund Henriksen,  
klinisk assistent Dan Eik Høfsten,  
reservelæge Brian Kloster Jensen, overlæge Jørgen Hangaard &  
overlæge Kenneth Egstrup

Sygehus Fyn Svendborg, Medicinsk Forskningsafdeling

## Resume

**Introduktion:** Prævalensen af nyopdaget patologisk glukosemetabolisme blandt selekterede patienter med akut myokardieinfarkt (AMI) er fundet at være høj. Formålet med dette studie var ved indlæggelse og efter tre måneder at bestemme prævalensen af kendt diabetes, nyopdaget diabetes og nedsat glukosetolerans (IGT) i en uselekeret gruppe patienter, der var indlagt på et dansk koronarafsnit pga. AMI.

**Materiale og metoder:** Konsekutive patienter, der blev indlagt på en kardiologisk afdeling pga. AMI i perioden fra januar 2003 til august 2004, blev inkluderet. Standardiseret oral glukosetoleranstest (OGTT) blev udført på 174 patienter uden kendt diabetes. Fireogfyrre inkluderede patienter havde kendt diabetes. Niogtredive patienter fik af forskellige årsager ikke foretaget OGTT. Af 111 inviterede patienter fik 80 foretaget OGTT efter tre måneder.

**Resultater:** 71% af kohorten havde patologisk glukosemetabolisme, heraf havde 29% IGT, 22% nyopdaget diabetes og 20% kendt diabetes. Der blev ikke fundet signifikante forskelle i *body mass index*, diastolisk og systolisk blodtryk, totalcholesterol, lav-

densitetslipoprotein, højdensitetslipoprotein eller triglycerider hos patienter uden kendt diabetes. Patienter med patologisk glukosemetabolisme var ældre end patienter med normal glukosetolerans. Der var tendens til normalisering af glukosemetabolismen efter tre måneder.

**Konklusion:** Prævalensen af patologisk glukosemetabolisme ved AMI er høj. Blandt patienter med formodet normal glukosemetabolisme havde 37% nedsat glukosetolerans, og 27% havde nyopdaget diabetes. Ophobning af kardiovaskulære risikofaktorer hos patienter med patologisk glukosemetabolisme forklarede ikke resultaterne. Korrekt diagnosticering af patologisk glukosemetabolisme efter AMI forudsætter formentlig udførelse af OGTT.

Personer med diabetes mellitus har forøget risiko for at få aterosklerotisk hjerte-kar-sygdom [1, 2], og kardiovaskulær sygdom er årsag til mortalitet hos over 65% af disse patienter [3]. Det er vist, at også nedsat glukosetolerans (IGT) medfører øget risiko for koronararteriesygdom[4]. Betegnelsen dysglykæmi er blevet brugt om tilstande med patologisk eleveret plasmaglukose, herunder IGT og diabetes, hvilket indikerer en selvstændig risikofaktor for hjerte-kar-sygdom med et kontinuum af sværhedsgrader sammenligneligt med dyslipidæmi. IGT er karakteriseret ved postprandial hyperglykæmi og diagnosticeres ved en oral glukosetoleranstest (OGTT). Pla-