

# Postprandial hyperglykæmi

## Postprandiale blodglukosesvingninger og kardiovaskulær sygdom samt sendiabetiske komplikationer

Sten Madsbad, Birgitte Brock & Ole Schmitz

### Resumé

Epidemiologiske studier tyder på, at postprandial hyperglykæmi kan være en unik riskofaktor for udvikling af kardiovaskulær sygdom, om end den prædiktive værdi reduceres eller helt forsvinder i nogle studier, når der tages højde for andre kardiovaskulære riskofaktorer. I patofysiologiske undersøgelser er det vist, at akutte svingninger i blodglukose kan bidrage til ændringer, der disponerer for udvikling af mikroangiopati i øjne, nyrer og nerver. I studier har man også vist, at postprandial hyperglykæmi kan påvirke mekanismer, der fremmer aterosklerose. Der foreligger ikke randomiserede studier, hvor man specifikt har fokuseret på behandling af den postprandiale hyperglykæmi hos diabetespatienter. Betydningen af den postprandiale blodglukosestigning for udviklingen af såvel mikro- som makroangiopati må derfor anses for at være uafklaret.

Hyperglykæmien ved diabetes inddeles normalt i en basal hyperglykæmi og en postprandial hyperglykæmi (Fig. 1). Størrelsen af den postprandiale blodglukosestigning kontrolleres primært af kulhydratabsorptionen, insulin- og glukagonsekretionen og deres koordinerende effekt på glukose-metabolismen i leveren og perifere væv, primært skeletmuskler. Specielt den initiale insulinsekretion i starten af et måltid har betydning for den postprandiale blodglukosestigning [1] (1b). Hos den dårligt regulerede diabetespatient vil behandlingen

af den basale hyperglykæmi bidrage mest til at det glykæmiske stress på kroppen reduceres, hvorimod den postprandiale hyperglykæmi bidrager relativt mere hos den velregulerede patient (Fig. 1). Normalisering af HbA1c kan kun opnås ved at behandle såvel den basale som den postprandiale hyperglykæmi aggressivt.

De senere år er der opstået debat om betydningen af de postprandiale blodglukosesvingninger per se for udviklingen af de sendiabetiske komplikationer herunder makrovaskulær sygdom. Interessen for den postprandiale hyperglykæmi skyldes: 1) epidemiologiske studier, der tyder på, at totimersblodglukoseværdien efter en oral glukosebelastning i højere grad end fastblodglukose hænger sammen med forekomsten af hjerte-kar-sygdom, og 2) at der er igennem de senere år udviklet lægemidler, der primært regulerer den postprandiale glukosestigning. Dette har medført, at dele af lægemiddelindustrien, måske ofte for entusiastisk, har antydnet, at de postprandiale glukosesvingninger per se ikke alene bidrager til dårlig glykæmisk kontrol, men at de også er en unik riskofaktor for udvikling af mikro- og makroangiopati. Med andre ord, hurtige og store svingninger i blodglukose skulle være farligere end et konstant forhøjet blodglukoseniveau af samme størrelse.

I denne oversigt vil epidemiologiske studier samt patofysiologiske undersøgelser, hvor man har fokuseret på betydningen af postprandiale blodglukosesvingninger, blive diskuteret. Endvidere vil der blive fokuseret på en amerikansk konsensusrapport, der omhandler postprandial hyperglykæmi [2] (1a). Der er søgt i MEDLINE, EMBASE, BIOSIS previews, Diabetesforeningen og ADA. For databasernes vedkommende er der søgt på kombinationer af termerne »blood glucose«, »complications«, »diabetes mellitus«, »mortality« og »therapy«. De udvalgte arbejders bibliografier er vurderet, og enkelte nøgearbejder er udvalgt. Styrke af videnskabelig evidens er tildelt efter betragtninger og rekommandationer som findes i Cochrane Reviewers Handbook, Centre of Evidence Based Medicine i Oxford (<http://cebmrj2.ox.ac.uk/>), hvor 1a har den højeste og 5 den laveste evidens.

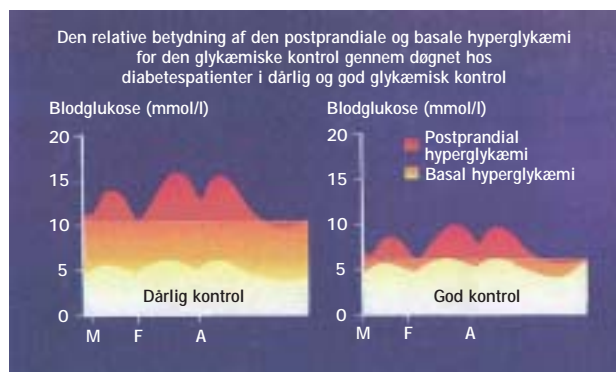


Fig. 1. Viser den relative betydning af den basale og postprandiale hyperglykæmi hos en diabetespatient i god og dårlig kontrol. Hos patienten i dårlig kontrol bidrager den basale hyperglykæmi (vist med orange) mest til det glykæmiske stress i kroppen, mens hos den godt regulerede patient bidrager den postprandiale hyperglykæmi (vist med rødt) mest. Normalisering af blodglukose, (vist med gult) kan kun opnås ved at behandle såvel den basale som den postprandiale hyperglykæmi. M: morgenmad, F: frokost, A: aftensmad.

### Epidemiologiske studier

I studiet fra *Hanefeld et al* [3] (2b) fandtes i type 2-diabetespatienter, der var blevet fulgt i 11 år, at det postprandiale blodglukose en time efter morgenmåltidet var en riskofaktor for

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Tabel 1. Vigtige epidemiologiske studier.

Studie	Antal	Status	Observationsvarighed	OGTT	Resultat
Hanefeld <i>et al</i> [3]	1.139	T2D	11 år	50 g 1 t	Positiv association mellem øget PPBG og risiko for AMI. Ingen sammenhæng mellem øget FBG og risiko for AMI. HbA1c ikke bestemt.
Kuusisto <i>et al</i> [4]	1.298	Raske T2D IGT	3,5 år	75 g 2 t	Positiv sammenhæng mellem øget HbA1c og CHD-morbiditet og mortalitet. Ingen sammenhæng mellem øget FBG eller 2 t BG og CHD-morbiditet og mortalitet.
Decode [7, 8]	22.514	Raske T2D IGT	Median 8,8 år	75 g 2 t	2 t BG større prædiktiv værdi end FBG mhp. CHD mortalitet. HbA1c ikke bestemt.
De Vegt <i>et al</i> [9]	2.363	Raske	8 år	75 g 2 t	HbA1c og 2 t BG har positiv sammenhæng med øget risiko for CHD hos raske. HbA1c dog ikke signifikant når der tages for andre CV risikofaktorer.
Balkau <i>et al</i> [10]	17.283	Raske	20 år	50 g 2 t	Positiv sammenhæng mellem øverste 2,5% af FBG og 2 t BG-værdier og risiko for CHD-mortalitet. HbA1c ikke bestemt.
Barrett-Connor <i>et al</i> [11]	1.858	Raske	7 år	75 g 2 t	Positiv sammenhæng mellem FBG og CVD-mortalitet. Hos kvinder positiv sammenhæng mellem T2D diagnosticeret med OGTT og CHD-mortalitet. HbA1c ikke bestemt.
Pyörälä <i>et al</i> [12]	4.326	Raske	12 år	60-90 g 1-2 t	Ingen sammenhæng mellem PPBG og CVD-mortalitet. HbA1c ikke bestemt.
Donahue <i>et al</i> [13]	6.394	Raske	12 år	50 g 1 t	Positiv lineær korrelation mellem PPBG og CVD-mortalitet. HbA1c ikke bestemt.
Shaw <i>et al</i> [14]	9.174	Raske IGT T2Dg	5 år	75 g 2 t	Øget risiko for CVD-mortalitet ved isoleret 2 t BG. HbA1c ikke bestemt.
Tominaga <i>et al</i> [15]	2.651	Raske IGT T2D	5-7 år	75 g 2 t	Øget risiko for CVD-mortalitet ved IGT. Ingen sammenhæng mellem FBG <7,0 mM og CVD. HbA1c ikke bestemt.
Coutinho <i>et al</i> [16]	95.783	Raske IGT T2D	12,4 år	50-100 g 1 t, 2 t, tilfældigt	Øget risiko for mortalitet ved øget FBG og PPBS hos raske. HbA1c ikke bestemt.
Temelkova-Kurktschiev <i>et al</i> [17]	582	Raske IGT T2D	Høj prævalens af PPBG hos velregulerede T2D	75 g 2 t	Positiv korrelation mellem 2 t BG og carotis' intimatykkelse (uafhængig af HbA1c-niveau). Ingen sammenhæng mellem FBG/HbA1c og carotis' intimatykkelse.
Saydah <i>et al</i> [18]	3.092	Raske IGT	12-16 år	75 g 2 t	FBG >7,0 mM og 2 t BG >11,1 mM. 2,1 × øget risiko for total mortalitet og 2,3 × øget risiko for CVD-mortalitet. Isoleret 2 t BG >11,1 mM 1,6 × øget risiko for total mortalitet og 1,4 × øget risiko for CVD mortalitet.
Stern <i>et al</i> [19]	5.158	Raske IGT	7-8 år	75 g 2 t	FBG og 2 t BG signifikante prædiktorer af CVD. HbA1c ikke bestemt.
Meigs <i>et al</i> [20]	3.370	Raske IGT	4 år	75 g 2 t	FBG: RR: 1,13 pr. 0,7 mM, 2 t BG: RR:1,26 pr. 2,1 mM og HbA1c: RR: 1,24 pr. 0,7% for CVD. Kun 2 t BG var signifikant efter korrektion for andre CV-risikofaktorer.

Forkortelser: OGTT: oral glukosebelastning. T2D: type 2-diabetes. IGT: nedsat glukosetolerance. FBG: fastebloodglukose. PPBG: postprandialt blodglukose. 2 t BG: totimersblodglukose. AMI: akut myokardieinfarkt. CVD: kardiovaskulær sygdom. CHD: koronar hjertesygdom. CV: kardiovaskulære risikofaktorer.

udvikling af AMI. Der fandtes ingen association mellem fastebloodglukose og AMI. I et finsk studie [4] (2b) viste det sig, at HbA1c ved start af studiet var den bedste prædiktør for hjerte-kar-sygdom efter 3,5 års followup. Faste og totimersblodglukosekoncentrationerne var ikke statistisk signifikant korreleret til koronar hjertesygdom (CHD). I relation til apoplexia cerebri fandtes fastebloodglukose at have en højere prædiktiv værdi end totimersglukosekoncentrationen [4] (2b). I et andet finsk studie, ligeledes med type 2-patienter, har man under en tiårsfollowupperiode vist en tredobling i kardiovasku-

lær mortalitet i gruppen med HbA1c >10,7% svarende til den øverste tert af HbA1c sammenlignet med den tredjedel af patienterne, der var bedst reguleret med en HbA1c <8,9% [5] (2b). I det store engelske UKPDS-studie er der kun målt fastebloodglukose og HbA1c [6] (1b), og HbA1c fandtes at korrelere positivt til forekomsten af kardiovaskulære hændelser. Litteraturen omkring effekten af postprandial hyperglykæmi på morbiditet og mortalitet ved type 2-diabetes er således sparsom og modstridende. Randomiserede interventionsstudier, der inkluderer type 2-diabetes-patienter, og hvor der er foku-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

seret på at behandle den postprandiale glukosestigning og samtidig er registreret kardiovaskulære hændelser eller mikroangiopati, foreligger ikke.

Et af de studier, der specielt fremhæves med henblik på at underbygge hypotesen om, at de postprandiale glukosesvingninger specifikt er en risikofaktor for kardiovaskulær sygdom er DECODE, hvor man fulgte 22.514 personer 8,8 år i gennemsnit [7] (2b). Studiet viste, at totimersplasma-glukoseværdien efter en oral glukosetolerancetest var en uafhængig risikofaktor for mortalitet på grund af hjerte-kar-sygdom, uanset om gruppen fremtrådte med normal glukosetolerance, nedsat glukosetolerance eller manifest diabetes. Fasteglukose bidrog ikke med statistisk signifikant information, når totimersglukose var inkluderet i en Cox regressionsanalyse [7, 8] (2b). HbA1c blev ikke bestemt i DECODE-studiet.

I Hoorn Studiet fra Holland blev 2.363 kvinder og mænd uden erkendt diabetes, alder 50-75 år, fulgt i otte år [9] (2b). Efter at have justeret for alder og køn fandtes, at for ikkediabetikere var HbA1c og totimers-plasmaglukoseværdien korreleret til kardiovaskulær mortalitet og med totimers-plasmaglukoseværdien som den bedste prædikator. I relation til fasteplasmaglukose fandtes en tærskelværdi med en stigning i kardiovaskulær mortalitet ved et plasmaglukose over 6,1 mmol/l [9] (2b). Hverken HbA1c, faste- eller totimersplasmaglukose var dog statistisk signifikant korreleret til kardiovaskulære mortalitet efter justering for andre kardiovaskulære risikofaktorer [9] (2b).

I en metaanalyse omfattende The Whitehall Study, Paris Prospektiv Study og Helsinki Policemen Study inkluderende 17.285 mænd, der var blevet fulgt i 20 år, fandtes i en analyse af alle personer med normal glukosetolerance, at de øverste 2,5% af såvel faste- som totimers-plasmaglukosekoncentrationerne havde en højere risiko for CVD-mortalitet end de nederste 80% af fordelingerne med en risikoratio på hhv. 2,7 og 1,8, efter at der var justeret for andre risikofaktorer (alder, blodtryk, totalcholesterol, rygning, BMI og hjerte-kar-sygdom [10] (2b).

I **Tabel 1** er summeret en række andre studier, hvor man har set på denne problemstilling [11-15, 17] (2b). I hovedparten af studierne finder man, at blodglukosekoncentrationen efter et måltid eller en oral glukosebelastning er en bedre risikomarkør for hjerte-kar-sygdom end fastebloodglukose [11, 13-15, 17] (2b), mens man i et finsk studie ikke kunne påvise nogen sammenhæng mellem postprandial hyperglykæmi og kardiovaskulær mortalitet [12] (2b).

I en metaanalyse, der inkluderede 95.783 personer, der i gennemsnit var blevet fulgt i 12,4 år, fandtes såvel fastebloodglukose som totimersbloodglukose hos ikkediabetikere at være kontinuerlig og eksponentiel forbundet med hjerte-kar-sygdom [16] (2a). Således øgedes den relative risiko for en kardiovaskulær hændelse med 1,33 ved et fasteglukose på 6,1 mmol/l sammenlignet med et fasteglukose på 4,2 mmol/l. Til sammenligning øgedes den relative risiko for en kardiovasku-

- For personer uden diabetes er totimers-bloodglukosekoncentrationen en unik risikofaktor for mortalitet og hjerte-kar-sygdom, om end den prædiktive værdi svækkes, når der tages højde for andre kardiovaskulære risikofaktorer.
- Ved type 2-diabetes er det uafklaret, om postprandial blodglukose er en unik risikofaktor for udvikling af hjerte-kar-sygdom eller de sendiabetiske komplikationer i øjne, nyrer og nerver.
- For tiden er der ikke indikation for at benytte screening med en oral glukosebelastning for at finde personer, der har øget kardiovaskulær risiko.

lær hændelse med 1,58 ved en totimersværdi på 7,8 mmol/l, som er den øvre grænse for normal glukosetolerance, sammenlignet med en totimersværdi på 4,2 mmol/l.

I tre nye studie fra USA (Tabel 1) har man konkluderet, at postprandial blodglukose bidrager til den kardiovaskulære risikovurdering i højere grad end fastebloodglukose, men at bidraget var minimalt, når der blev korrigeret for andre risikofaktorer [18-20] (2b). Således kunne i et af studierne kun to yderligere nye tilfælde af hjerte-kar-sygdom forudsiges pr. 1.000 personer screenet med en oral glukosebelastning [20] (2b). Hyperglykæmien bidrager således meget lidt til den kardiovaskulære risikovurdering, når der tages højde for andre risikofaktorer [19, 20] (2b).

I flertallet af de diskuterede epidemiologiske studier er det vanskeligt eller umuligt at afgøre, om den øgede mortalitet skal tillægges den postprandiale blodglukosestigning per se eller er forklaret ved, at individer med høje postprandiale glukosekoncentrationer er karakteriseret ved en ophobning af kardiovaskulære risikofaktorer på grund af det metaboliske syndrom (hypertension og dyslipidæmi med høje triglycerider, lav *high density lipoprotein* (HDL)-kolesterol og øget antal »små-tætte« (LDL)-partikler, abdominal fedme, øget trombose-tendens og nedsat fibrinolyse). Endvidere er studierne præget af forskelle i design, ligesom man i nogle studier benytter en oral glukosebelastning, mens der kun i et fåtal er benyttet postprandiale blodglukosekoncentrationer målt efter et måltid. Endelig vides det, at personer med et højt totimersbloodglukose også i opfølgingsperioden har den største risiko for at få manifest diabetes, og i San Antonio Heart Study var det netop i gruppen, der fik diabetes i opfølgingsperioden, at den øgede kardiovaskulære mortalitet blev fundet. Personer med nedsat glukosetolerance på inklusionstidspunktet, og som ikke fik diabetes, havde ingen øget mortalitet.

#### Patofysiologiske mekanismer, som kunne indikere, at postprandial hyperglykæmi er en unik risikofaktor

Den postprandiale tilstand per se er, også hos personer med

normal glukosetolerance, karakteriseret ved metaboliske forandringer i glukose- og lipidstofskiftet, der medfører forandringer i det fibrinolytiske system mod en protrombotisk tilstand og øget produktion af frie radikaler. Tilstanden har måske en direkte skadelig effekt på endotelcellen, der menes at spille en rolle for udviklingen af makro- og mikrovaskulære sendiabetiske komplikationer [21, 23] (2a), [22] (2b).

Mange potentielle mekanismer kan tænkes at forklare sammenhængen mellem postprandial hyperglykæmi og kardiovaskulær sygdom: Hyperglykæmien øger glykosyleringen, og dermed oksideringen af lipoproteiner, hvilket medfører at LDL-kolesterol er mere atherogent [24] (1b). Hyperglykæmi forårsager irreversibel glykosylation af proteiner i arterievæggen [25] (3b), hvilket fremmer arteriosklerosen. Hyperglykæmi synes også at kunne gøre det arteriosklerotiske plak mere vulnerabel og øge risikoen for ruptur [26] (2a). Akut hyperglykæmi øger også mængden af frie radikaler, inducerer endotel dysfunktion og stigning i blodtrykket. Den acetylinduce-rede og nitrogenoxid (NO)-afhængige vasodilatation hæmmes også af akut hyperglykæmi. Akutte variationer i blodglukose følges af ændringer i koagulationssystemet, der ændres i trombotisk retning [27] (2a). Endvidere øges koncentrationen af adhæsionsmolekyler mere ved intermitterende hyperglykæmi end ved konstant hyperglykæmi [21] (2a) [22] (2b). Koncentrationen af C-reaktiv protein korrelerer med totimersglukosekoncentrationen, men ikke med fastblodglukose [28] (2a).

I relation til mikroangiopati medfører en akut stigning i blodglukose glomerulær hyperfiltration, et fænomen, der menes at bidrage til udviklingen af den diabetiske nyresygdom [29] (4). In vitro-undersøgelser har vist, at akutte stigninger i højere grad end kronisk hyperglykæmi stimulerer mesangium til at producere kollagen [30] (4). Hyperperfusion i retina menes at være en vigtig patogenetisk faktor for udviklingen af den diabetiske øjensygdom, og gennemblødningen i øjet og i retina følger svingningerne i blodglukose [31, 32] (3b). Akut hyperglykæmi synes også at kunne påvirke nerveledningshastigheden [33] (4) og inducere en forsinkelse af ventrikeltømningen [34] (4). Akut hyperglykæmi på 15 mmol/l forlænger ekg's QT-interval og plasmakoncentrationen af adrenalin og noradrenalin samt blodtrykket [35] (3b). Et forlænget QT-interval er hos diabetikere og ikkediabetikere fundet at hænge sammen med pludselig død.

#### American Diabetes Associations konsensusrapport

Et af de spørgsmål, som man i konsensusrapporten forsøgte at besvare, var: »Hvad er relationen mellem postprandial blodglukose, fastblodglukose og HbA1c?« Man konkluderede, at den postprandiale blodglukosestigning generelt er dårligt korreleret til HbA1c hos såvel type 1- som type 2-patienter. Hos type 2-patienter er der i et studium fundet, at korrelationen mellem fastblodglukose og den postprandiale blodglukose to timer efter en oral glukosebelastning eller et testmåltid kor-

relerer med samme r-værdi (0,6-0,7) til HbA1c. I et andet studium, hvor en af de ny postprandiale regulatorer var blevet sammenlignet med et glitazon- eller placeboopræparat, fandtes fastblodglukose at korrelere bedst til HbA1c ( $r=0,62-0,67$ ), mens korrelationen med det postprandiale blodglukose-niveau var svagere ( $r=0,22-0,67$ ) og ikke konsistent i de forskellige behandlingsarme. Konklusionen blev, at fastblodglukose synes bedre korreleret til HbA1c end postprandial blodglukose specielt ved type 2-diabetes mellitus [2] (1a).

Et andet spørgsmål, som blev diskuteret, var: »Hvad er bidraget af den postprandiale blodglukosesvingning til udviklingen af komplikationer ved diabetes?« I interventionsstudier omfattende type 1- og type 2-patienter foreligger der ingen publicerede data, der specifikt undersøger sammenhængen mellem de postprandiale blodglukosesvingninger. I et enkelt studie med gestationelle diabetikere har man testet betydningen af at behandle den postprandiale blodglukosekoncentration mhp. at undgå komplikationer. Patienterne fik specifikt behandlet deres postprandiale blodglukosestigninger og opnåede derved en lavere HbA1c end kontrolgruppen. Patienterne i førstnævnte gruppe fik udført færre kejsersnit pga. cephalopelvin-dysproportionerede babyer [36] (1b). Børnene havde endvidere sjældnere makrosomi og neonatal hypoglykæmi. Problemet med det pågældende studie er, at det ikke er muligt at afgøre, om det er den lavere HbA1c eller behandlingen af den postprandiale hyperglykæmi, der er årsag til de færre komplikationer.

Konklusionen på konsensusrapporten er, at det kræver yderligere studier for at belyse om postprandial blodglukosestigning er en uafhængig risikofaktor, det gælder også i relation til udviklingen af hjerte-kar-sygdom [2] (1a).

#### Konklusion og kommentar

Det er et logisk koncept at udvikle lægemidler, der reducerer den postprandiale hyperglykæmi og derved giver mulighed for at bedre den glykæmiske kontrol.

Betydning af postprandiale glukosesvingninger for udviklingen af de sendiabetiske komplikationer er blevet tiltagende diskuteret i de senere år. Det skal blandt andet ses på baggrund af, at der er udviklet nye lægemidler, der primært behandler den postprandiale glukosestigning såvel ved type 1- som ved type 2-diabetes. Et problem er imidlertid, at patofysiologiske studier ofte er blevet ført frem som dokumentation for, at de hurtige postprandiale glukosesvingninger er en risikofaktor for udvikling af komplikationer. For tiden foreligger der ikke data fra randomiserede interventionsstudier, der understøtter denne antagelse. Betydningen af den postprandiale blodglukosestigning per se for udviklingen af såvel mikro- som makroangiopati må derfor anses for at være uafklaret.

Med hensyn til, om der findes grupper, hvor det er hensigtsmæssigt at monitorere den postprandiale blodglukosestigning, drejer det sig om patienter, der behandles med hurtigtvirkende insulinanaloger eller de nye hurtigtvirkende, så-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

kaldte prandiale glukoseregulatorer (repaglinid og nateglinid), eller hvor HbA1c-værdien ikke kan forklares ved de præprandiale målinger, der benyttes rutinemæssigt i den kliniske hverdag. Måling ca. to timer efter et måltid vil ofte være tæt på den maksimale glukosekoncentrationen og er praktisk gennemførlig. Der er ikke konsensus om brug af postprandial blodglukosemåling som diagnostisk redskab for at finde personer med øget risiko for en kardiovaskulær hændelse.

## Summary

Sten Madsbad, Birgitte Brock & Ole Schmitz:

## Postprandial hyperglycaemia.

Ugeskr Læger 2002;165:3149-53.

Epidemiological studies have suggested that postprandial hyperglycaemia may be a unique risk factor for development of cardiovascular disease, although the predictive value has been minor or disappeared after compensation for other cardiovascular risk factors. Pathophysiological studies have demonstrated that acute changes in blood glucose may induce changes predisposing for development of microangiopathy in the retina, the kidneys and the nerves. Studies have also shown that postprandial hyperglycaemia may be a risk factor for the development of atherosclerosis. No randomised controlled trials have focused on specific treatment of postprandial hyperglycaemia. Therefore, the importance of postprandial hyperglycaemia for development of diabetic complications and atherosclerosis is unclear.

Reprints: Sten Madsbad, Endokrinologisk Klinik, H:S Hvidovre Hospital, DK-2650 Hvidovre.

Antaget den 13. maj 2003.

H:S Hvidovre Hospital, Medicinsk Center, Endokrinologisk Klinik, Aarhus Universitet, Farmakologisk Institut, og Århus Universitetshospital, Århus Kommunehospital, Medicinsk Afdeling M.

## Litteratur

- Bruce DG, Chisholm DJ, Storlien LH et al. Physiological importance of deficiency in early prandial insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 1988;37:736-44 (1b).
- Postprandial blood glucose. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2001;24:775-8 (1a).
- Hanefeld M, Fischer S, Julius U et al. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia* 1996;39:1577-83 (2b).
- Kuusisto J, Mykkanen L, Pyorala K et al. NIDDM and its metabolic control predict coronary heart disease in elderly subjects. *Diabetes* 1994;43:960-7 (2b).
- Uusitupa MI, Niskanen LK, Siitonen O et al. Ten-year cardiovascular mortality in relation to risk factors and abnormalities in lipoprotein composition in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic and non-diabetic subjects. *Diabetologia* 1993;36:1175-84 (2b).
- Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837-53 (1b).
- Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetes Epidemiology: collaborative analysis of diagnostic criteria in Europe*. *Lancet* 1999;354:617-21 (2b).
- Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001;161:397-405 (2b).
- De Vegt F, Dekker JM, Ruhe HG et al. Hyperglycaemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study. *Diabetologia* 1999;42:926-31 (2b).
- Balkau B, Shipley M, Jarrett RJ et al. High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men. 20-year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care* 1998;21:360-7 (2b).
- Barrett-Connor E, Ferrara A. Isolated postchallenge hyperglycemia and the risk of fatal cardiovascular disease in older women and men. The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* 1998;21:1236-9 (2b).
- Pyorala K. Relationship of glucose tolerance and plasma insulin to the incidence of coronary heart disease: results from two population studies in Finland. *Diabetes Care* 1979;2:131-41 (2b).
- Donahue RP, Abbott RD, Reed DM et al. Postchallenge glucose concentration and coronary heart disease in men of Japanese ancestry. Honolulu Heart Program. *Diabetes* 1987;36:689-92 (2b).
- Shaw JE, Hodge AM, de Courten M et al. Isolated post-challenge hyperglycaemia confirmed as a risk factor for mortality. *Diabetologia* 1999;42:1050-4 (2b).
- Tominaga M, Eguchi H, Manaka H et al. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999;22:920-4 (2b).
- Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y et al. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. *Diabetes Care* 1999;22:233-40 (2a).
- Temelkova-Kurktschiev TS, Koehler C, Henkel E et al. Postchallenge plasma glucose and glycemic spikes are more strongly associated with atherosclerosis than fasting glucose or HbA1c level. *Diabetes Care* 2000;23:1830-4 (2b).
- Saydah SH, Miret M, Sung J et al. Postchallenge hyperglycemia and mortality in a national sample of U.S. adults. *Diabetes Care* 2001;24:1397-402 (2b).
- Stern MP, Fatehi P, Williams K et al. Predicting future cardiovascular disease: do we need the oral glucose tolerance test? *Diabetes Care* 2002;25:1851-6 (2b).
- Meigs JB, Nathan DM, D'Agostino RB et al. Fasting and postchallenge glycemia and cardiovascular disease risk: the framingham offspring study. *Diabetes Care* 2002;25:1845-50 (2b).
- Ceriello A. The post-prandial state and cardiovascular disease: relevance to diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 2000;16:125-32 (2a).
- Ceriello A. The emerging role of post-prandial hyperglycaemic spikes in the pathogenesis of diabetic complications. *Diabet Med* 1998;15:188-93 (2b).
- Lefebvre PJ, Scheen AJ. The postprandial state and risk of cardiovascular disease. *Diabet Med* 1998;15 (suppl 4):S63-S68 (2a).
- Bierman EL. George Lyman Duff Memorial Lecture. Atherogenesis in diabetes. *Arterioscler Thromb* 1992;12:647-56 (1b).
- Makita Z, Radoff S, Rayfield EJ et al. Advanced glycosylation end products in patients with diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1991;325:836-42 (3b).
- Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;91:2844-50 (2a).
- Badimon JJ, Fuster V, Chesebro JH et al. Coronary atherosclerosis. *Circulation* 1993;87(suppl3):II3-16 (2a).
- Haffner S. The importance of postprandial hyperglycaemia in development of cardiovascular disease in people with diabetes: point. *Int J Clin Pract Suppl* 2001;24-6 (2a).
- Wiseman MJ, Saunders AJ, Keen H et al. Effect of blood glucose control on increased glomerular filtration rate and kidney size in insulin-dependent diabetes. *N Engl J Med* 1985;312:617-21 (4).
- Takeuchi A, Throckmorton DC, Brogden AP et al. Periodic high extracellular glucose enhances production of collagens III and IV by mesangial cells. *Am J Physiol* 1995;268(1 Pt 2):F13-F19 (4).
- Perrott RL, North RV, Drasdo N et al. The influence of plasma glucose upon pulsatile ocular blood flow in subjects with type II diabetes mellitus. *Diabetologia* 2001;44:700-5 (3b).
- Patel V, Rassam SM, Chen HC et al. Oxygen reactivity in diabetes mellitus: effect of hypertension and hyperglycaemia. *Clin Sci (Colch)* 1994;86:689-95 (3b).
- Gregersen G. Variations in motor conduction velocity produced by acute changes of the metabolic state in diabetic patients. *Diabetologia* 1968;4:273-7 (4).
- Barnett JL, Owyang C. Serum glucose concentration as a modulator of interdigestive gastric motility. *Gastroenterology* 1988;94:739-44 (4).
- Marfella R, Nappo F, De Angelis L et al. The effect of acute hyperglycaemia on QTc duration in healthy man. *Diabetologia* 2000;43:571-5 (3b).
- De Veciana M, Major CA, Morgan MA et al. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *N Engl J Med* 1995;333:1237-41 (1b).