



KU LEUVEN

ACADEMISCH CENTRUM
HUISARTSGENEESKUNDE

Prognostisch impact van een verstoorde glucose tolerantie bij patiënten met hartfalen in een semi-acute setting

Dr. Celine Ignoul, KuLeuven

Promotor: Prof. Dr. Paul Dendale, UHasselt

Co-promotor: Dr. An Stevens, UHasselt

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde

Dankwoord

Op het einde van deze masterproef blik ik terug op een intensieve, maar leerrijke periode. Het was niet steeds een sine cure om mezelf te motiveren tot het schrijven van deze masterproef, naast het praktijkwerk en bijkomende taken.

Graag wens ik dan ook een bijzonder woord van dank te richten aan de personen die mij hebben bijgestaan en gesteund bij deze masterproef.

Allereerst dank ik mijn promotor, zijnde Prof. Dr. Paul Dendale , dewelke mij de kans heeft geboden om aan dit project mee te werken. Steeds kon ik rekenen op zijn aansturen en begeleiden wanneer dit nodig was.

Daarnaast dank ik tevens mijn co-promotor, dr. An Stevens. Zij heeft mij op elke mogelijke manier bijgestaan bij mijn vragen, opmerkingen of bedenkingen. Veelvuldig heeft zij mijn masterproef nagelezen en een grote hulp geboden bij het statistisch gedeelte van mijn onderzoek.

Mijn praktijkopleider, Dr. Philip Poelmans, heeft tevens steun geboden daar waar mogelijk en heeft mij de tijd gegund om aan mijn masterproef te werken.

Tot slot wil ik mijn vriend Zeno bedanken om er steeds voor mij te zijn maar ook voor zijn kritische oog bij het nalezen.

Situering

Hartfalen, met een prevalentie van 1 tot 2% in de volwassen populatie, vormt evenals diabetes, met een prevalentie van 10,3% voor de mannen en 9,6% voor de vrouwen, een probleem in de Westerse samenleving ^{1,2}. Naarmate de leeftijd stijgt, stijgt tevens de prevalentie bij beide aandoeningen. Zowel hartaandoeningen als een verstoorde glucose tolerantie komen vaak voor bij eenzelfde patiënt. De aanwezigheid van diabetes bij patiënten met hartfalen heeft een negatieve invloed op de prognose van de patiënten. Het tijdig opsporen van een gestoorde glucose tolerantie bij patiënten met hartfalen is belangrijk om alzo de prognose van de patiënten te verbeteren en bijkomende complicaties te vermijden.

In het kader van het doctoraatsproject “impaired glucose regulation in heart failure impact of exercise therapy” van An Stevens werd een onderzoek gevoerd naar de prevalentie van diabetes bij patiënten met acuut hartfalen en het analyseren van de verschillende diagnostische parameters voor diabetes. De opportuniteit werd mij geboden om mee te werken aan dit doctoraatsproject. Mijn taak bestond erin gegevens van patiënten actief te verzamelen door middel van huisartsencontact en het bestuderen van patiëntendossiers. De gegevens werden statistisch verwerkt met de ondersteuning van An Stevens om alzo verdere resultaten te analyseren en te beschrijven.

¹Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. Heart 2007;93: 1137–1146. ²World Health Organization (WHO) Health-topics: diabetes, data and statistics, <http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/diabetes/data-and-statistics>.

Abstract

Achtergrond: Patiënten met de diagnose van hartfalen en diabetes hebben een minder goede prognose in vergelijking met patiënten met hartfalen zonder diabetes. Bijgevolg is het belangrijk om de prognostische waarden van de glycemische controle in deze populatie te begrijpen en op te volgen. In deze studie werd het verband onderzocht tussen de verschillende markers van de glycemische controle en de outcome van 192 hartfalen-patiënten op de dag van het ontslag uit het ziekenhuis.

Doel: In deze masterproef hebben we onderzoek gevoerd naar de prevalentie van (pre)diabetes bij patiënten opgenomen met acuut hartfalen op het einde van de ziekenhuisopname. Bovendien zijn we bij deze patiënten nagegaan of de verstoorde glucoseregeling in stand bleef na de hospitalisatie. Een andere doelstelling van deze studie betrof het aantonen van prognostische implicaties van de diagnostische parameters voor diabetes.

Methode: Gedurende een periode van één jaar werden in het Jessa Ziekenhuis (Hasselt) alle patiënten (n=306), die gehospitaliseerd werden omwille van hartfalen, uitgenodigd voor de studie. Uiteindelijk werd er analyse uitgevoerd op 98 patiënten met een orale glucose tolerantie test en 94 patiënten gekend met diabetes (n=192).

Resultaten: Een voorgeschiedenis van diabetes was aanwezig bij 94 patiënten (32 %). Van de overige 98 patiënten werden 3 patiënten (3%) geclassificeerd als normaal glucosetolerant, 41 patiënten (13 %) hadden prediabetes en 54 patiënten (55 %) hadden een nieuwe diagnose van diabetes. De 2uurs plasma glucose waarde was een significante voorspeller van de prognose, met een hazard ratio (95 % CI) van 1.080. De nuchtere plasma glucose concentratie noch hemoglobine A1c werden geassocieerd met de prognose.

Conclusies: De bekomen resultaten tonen aan dat een verstoorde glucose regulatie op de dag van ontslag uit het ziekenhuis frequent voorkomt bij patiënten met acuut hartfalen. Hierbij moet wel rekening gehouden worden dat de verstoorde glucose een gevolg kan zijn van de ziekenhuisopname. Een verhoogde 2uurs plasma glucose waarde tijdens orale glucose tolerantie test toonde een hoger risico voor een minder goede prognose. Dit was niet het geval voor de nuchtere glucose en de hemoglobine A1c.

Inhoudstabel

1. Inleiding	7
2. Methode	9
2.1 Patiëntselectie	9
2.2 Werkwijze.....	9
2.3 Statistiek.....	10
3 Resultaten	12
3.1 Belang van OGTT voor diagnose prediabetes en diabetes	15
3.2 Outcome.....	15
3.3 Ambulante opvolging van de patiënten.....	21
4 Discussie	22
4.1 Verzamelen van gegevens.....	22
4.2 Leeftijd	23
4.3 Glucose Regulatie sterk verstoord bij acuut hartfalen	23
4.4 Outcome.....	25
4.5 Richtlijnen.....	26
5 Conclusie.....	27
6 Bronnen	28
7 Bijlagen	31

1. Inleiding

Hartfalen is een frequent voorkomende pathologie in de huisartsenpraktijk. Het komt namelijk voor bij 1 tot 2% van de volwassen bevolking in de ontwikkelde landen. Bij personen ouder dan 70 jaar stijgt de prevalentie tot >10% [1]. Er werd in het verleden reeds een duidelijk verband aangetoond tussen diabetes en hartfalen. Diabetes wordt erkend als een onafhankelijke factor die een invloed uitoefent op de prognose van patiënten met hartfalen [2]. De prevalentie van diabetes in de patiëntengroep met hartfalen is significant hoger dan de prevalentie in de algemene populatie. Bij chronisch hartfalen varieert de prevalentie van diabetes van 8 tot 41 % [3]. Gelijkaardige resultaten worden vastgesteld in acuut hartfalen. Hierbij varieert de prevalentie van diabetes tijdens ziekenhuisopname namelijk van 16 tot 46% [4]. De grote verschillen in de prevalentie van diabetes bij hartfalen kunnen worden verklaard door de verschillende methodes van onderzoeken in de studies, met name de inclusie criteria en de diagnostische criteria voor diabetes.

Volgens de American Diabetes Association (ADA) is het belangrijk om een onderscheid te maken tussen normale glucose tolerantie, prediabetes en diabetes. Prediabetes is de term die gebruikt wordt bij personen waarvan de glucose waarden verstoord zijn maar niet binnen de criteria van diabetes vallen. De patiënten met prediabetes hebben een verhoogd risico voor het ontwikkelen van diabetes en cardiovasculaire aandoeningen [5]. Bij patiënten zonder hartfalen werd aangetoond dat de progressie van prediabetes naar diabetes voorkomen kan worden door een aanpassing van de levensstijl en een verhoging van de fysieke activiteit [6,7]. Hieruit volgt dat het tijdig opsporen van een verstoorde glucose regulatie essentieel is voor de patiënten.

Voor het stellen van de diagnose prediabetes/diabetes adviseren de World Health Organization (WHO) en de American Diabetes Association het gebruik van de nuchtere glucose waarde, orale glucose tolerantie test (OGTT) en hemoglobine A1c(HbA1c) [8,9]. In de richtlijn van Domus Medica voor Diabetes Mellitus wordt wel verwezen naar de ADA criteria toch raadt Domus Medica enkel de afname van de nuchtere glucose aan in de klinische praktijk voor het stellen van de diagnose. De HbA1C wordt niet gezien als een diagnostische parameter voor diabetes [10]. Het gebruik van de OGTT in de huisartsenpraktijk is praktisch niet haalbaar.

In de hartfalen populatie wordt de voorkeur gegeven aan het gebruik van de OGTT voor het opsporen van een verstoorde glucose tolerantie [11-13]. In de meeste studies bij acuut hartfalen wordt er echter gebruik gemaakt van de glucose waarden in het bloedonderzoek bij aankomst in het ziekenhuis [14-19]. Enkel in de studie van Matsue maakt men gebruik van de OGTT voor het onderzoeken van een verstoorde glucose tolerantie in relatie met de prognose van de patiënt. Naast een hoge prevalentie van verstoorde glucose regulatie (63%) bij patiënten zonder diagnose van

diabetes, bemerkten de onderzoekers eveneens een verhoogd risico op cardiovasculaire en cerebrale aandoeningen zowel bij de patiënten gekend met diabetes als bij deze met een gestoorde glucose tolerantie. In de studie wordt er wel geen gebruik gemaakt van HbA1c als parameter voor een verstoorde glucose regulatie in hun analyses [20].

In deze masterproef hebben we onderzoek gevoerd naar de prevalentie van (pre)diabetes bij patiënten opgenomen met acuut hartfalen op het einde van de ziekenhuisopname. Wij zijn bij deze patiënten eveneens nagegaan of verstoorde glucoseregeling in stand bleef na de hospitalisatie. Een andere doelstelling van deze studie was het aantonen van het belang van de verschillende parameters voor het stellen van de diagnose van (pre)diabetes. Bovendien was dit onderzoek gericht op het bepalen van de prognostische implicaties van de verschillende diagnostische parameters voor (pre)diabetes, namelijk rehospitalisatie voor cardio-renale lijden en mortaliteit.

2. Methode

2.1 Patiënten selectie

Gedurende een periode van één jaar, met name van september 2012 tot en met september 2013 werden in het Jessa Ziekenhuis (Hasselt) alle patiënten, die gehospitaliseerd werden omwille van hartfalen, uitgenodigd voor deelname aan deze studie. Hartfalen werd gediagnosticeerd volgens de criteria van de Europese Society of Cardiology [21]. Zowel de patiënten met een nieuwe diagnose van hartfalen als de patiënten met acute hartdecompensatie op chronisch hartfalen werden opgenomen in de studie. De exclusie criteria voor de selectie van de patiënten waren (1) een acuut myocard infarct, (2) een maligne aandoening waarvoor in behandeling tijdens ziekenhuisopname, en (3) de afwezigheid van informatie over de gezondheidstoestand van de patiënt. De patiënten die geen voorafgaande diagnose van diabetes hadden, werden onderworpen aan een OGTT op de voorlaatste of laatste dag van hun opname. Voor het ondergaan van de OGTT betroffen de exclusie criteria: behandeling met corticoïden, cognitieve stoornis, onstabiele gezondheidstoestand en onverwachts ontslag van de patiënt uit het ziekenhuis. Er werden 3 groepen weerhouden: (1) de patiënten die een OGTT ondergingen, (2) de patiënten met een voorafgaande diagnose van diabetes en (3) de patiënten die werden geëxcludeerd voor het uitvoeren van de OGTT. De ethische commissie van het Jessa Ziekenhuis en de Universiteit Hasselt hebben voorafgaand toestemming verleend voor het verrichten van deze onderzoeken. De patiënten die deelnamen aan deze studie hebben voorafgaandelijk hun schriftelijke toestemming verleend.

2.2 Werkwijze

Een OGTT werd uitgevoerd vlak voor het ontslag van de patiënten uit het ziekenhuis. Allereerst werden via veneuze bloedstalen de nuchtere glucose en de HbA1c bepaald. Vervolgens werd een oplossing van 75 g glucose en 250ml water toegediend aan de patiënten. De test werd uitgevoerd zoals wordt beschreven door de World Health Organisation [9]. Verdere bloedonderzoeken voor de bepaling van de glucoseconcentratie werden genomen na 30, 60, 90 en 120 minuten. Bij de analyse werd er vooral rekening gehouden met de 2uurs plasma glucose waarde. De patiënten werden ingedeeld in 3 groepen: patiënten met een normale glucose tolerantie (NGT), patiënten met prediabetes en patiënten met diabetes. Deze indeling gebeurde op basis van de diagnostische criteria van de American Diabetes Association (Tabel 1) [6].

Een verdere opvolging van de patiënten met een afwijkende OGTT gebeurde in samenwerking met de huisartsen van de betrokken patiënten. De huisartsen werden verzocht om een bloedonderzoek uit te voeren met bepaling van de HbA1c en de nuchtere glucose na hospitalisatie, dit in de periode

van september 2014 tot en met januari 2015. De huisartsen werden per brief verzocht om deze resultaten over te maken. Via telefonisch onderhoud werden de huisartsen herinnerd aan het bloedonderzoek en het doorsturen van de bekomen resultaten.

De klinische gegevens van de patiënten zoals sterfte, rehospitalisatie en patiëntkenmerken (leeftijd, geslacht, BMI en linker ventrikel ejectie fractie) werden bekomen op diverse wijzen met name: het uitvoeren van individuele opzoeken in de patiëntendossiers, via contact met de huisartsen en door middel van een online register van overlijdensberichten van de nationale kranten (www.inmemoriam.be).

Sterfte te wijten aan alle mogelijke oorzaken gecombineerd met de eerste rehospitalisatie voor cardio-renaal lijden tijdens de follow-up werd gedefinieerd als het primaire eindpunt. De follow-up liep van de periode vanaf opname tot juni 2014. Andere belangrijke eindpunten waren sterfte, aantal rehospitalisaties en aantal dagen in rehospitalisatie.

	NGT	Prediabetes	Diabetes
Nuchtere Glucose	<100 mg/dL	≥100 en <126 mg/dL	≥126 mg/dL
OF	<5,5 mmol/L	≥5,5 en <7,0 mmol/L	≥7,0 mmol/L
2- uurs glucose	<140 mg/dL	≥140 en <200 mg/dL	≥200 mg/dL
OF	<7,8 mmol/L	≥7,8 en <11,0 mmol/L	≥11,1 mmol/L
HbA1c	<5,7%	≥5,7 en <6,5%	≥6,5%

Tabel 1 Criteria van American Diabetes Association (ADA)

2.3 Statistiek

De statistische analyses werden uitgevoerd via SAS Enterprise Guide 4.3, SAS 9.2 software en Windows Excel.

De kenmerken van de patiënten werden vergeleken met behulp van een ongepaarde t-toest. Voor de continue variabelen werd gebruik gemaakt van een één-weg variantieanalyse (ANOVA) met de Bonferroni post hoc analyses en voor de categorische variabelen werd de Fischer's exact gebruikt. Op

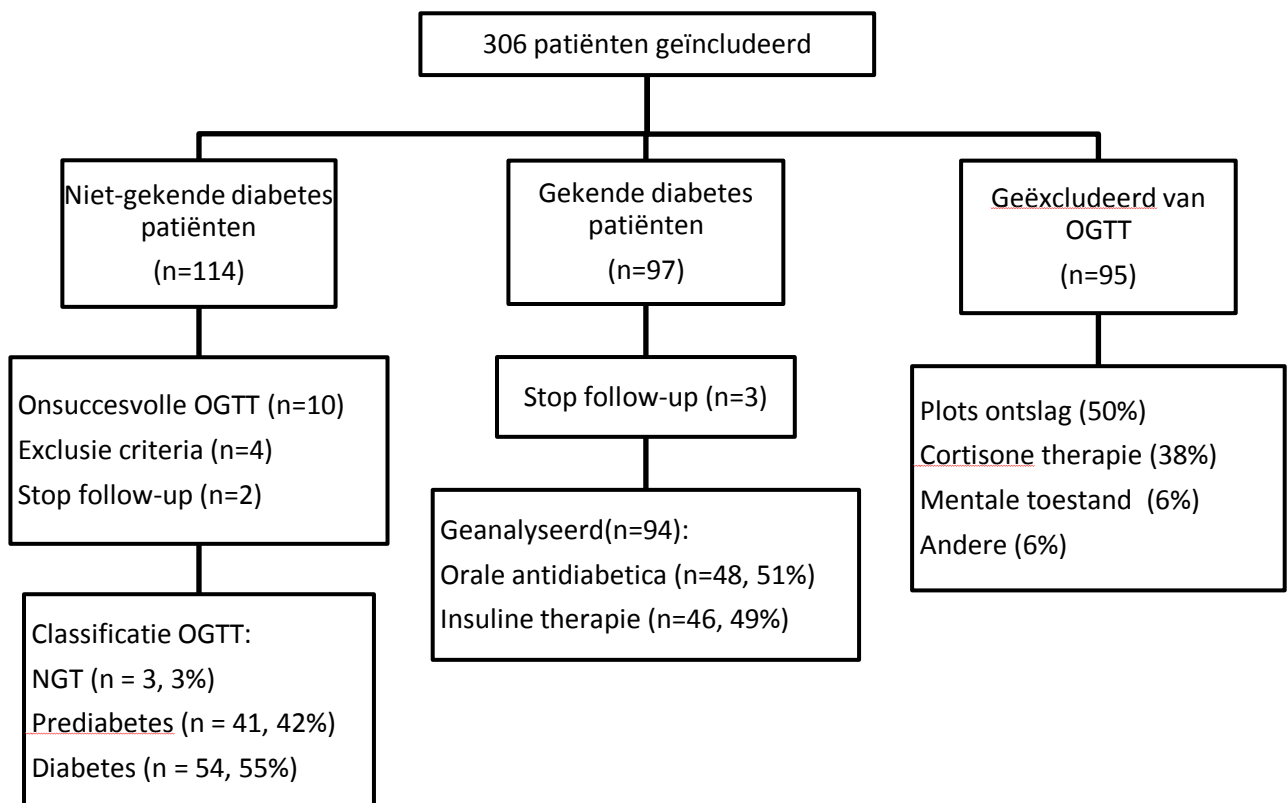
die manier konden we nagaan of er een verschil was tussen de verschillende groepen. Bij de ongepaarde t-toets en ANOVA wordt verondersteld dat de groepen normaal verdeeld zijn. Het aantal hospitalisaties en het aantal dagen in het ziekenhuis waren echter niet normaal verdeeld waardoor we gebruik dienden te maken van niet-parametrische ANOVA om vergelijkingen te maken voor deze variabelen.

Voor de vergelijking van de bloedresultaten (nuchtere glucose waarde en de HbA1C) bij opname en opvolging werd er gebruik gemaakt van de gepaarde t-toets met tweezijdige verdeling.

Wat betreft de survival analyse (data die de tijd vanaf follow-up aangeeft voor het optreden van een bepaalde gebeurtenis, nl sterfte) werd er gebruik gemaakt van de Kaplan-Meier curves. De Kaplan-Meier analyses worden gehanteerd in survival analyses waarbij één voorspellende factor wordt onderzocht die slechts een paar mogelijke waardes kan aannemen. Om te testen of de curves significant van elkaar verschillen werd gebruik gemaakt van de Wilcoxon toets aangezien de grafieken kruisten. Voor het onderzoeken van meerdere voorspellende factoren werd er beroep gedaan op het Cox Proportional Hazard model. Het Cox model kan, net zoals het Kaplan Meier model, aangeven of er een effect bestaat en hier bovenop aangeven hoe groot dit effect is. De grootte van het effect wordt weergegeven via hazard ratio (HR) waarbij een HR gelijk aan 1 wijst op geen effect. Univariate en multivariate Cox proportional hazard analyses werden gebruikt om de onafhankelijk voorspellende factoren van de overleving en de tijd zonder optreden van een bepaalde gebeurtenis(event free time) te bepalen. De volgende variabelen werden getest op een mogelijke associatie met de overleving en 'event free time': leeftijd, geslacht, BMI en LVEF. Alle parameters die significant waren met een $p < 0,1$ in de univariate analyse werden ingevoerd in het multivariate model. De resultaten worden weergegeven als gemiddelde $\pm$ één standaarddeviatie. Alle testen waren tweezijdig met een p-waarde van 0,05 als criterium voor statistische significantie.

3. Resultaten

In figuur 1 worden de patiëntengroepen schematisch voorgesteld. Er hebben zich in het totaal 306 patiënten aangemeld in het ziekenhuis met acuut hartfalen gedurende de studieperiode. Van deze 306 patiënten was 32% gekend met een voorafgaande diagnose van diabetes. 31% werd geëxcludeerd voor het uitvoeren van een OGTT. In totaal ondergingen 114 patiënten een OGTT. Hiervan waren 10 OGTT onsuccesvol door het ontbreken van gegevens in het bloedonderzoek (n=5) of door het onwel worden van de patiënten tijdens het uitvoeren van de test (n=5). Van 2 patiënten in de OGTT groep en van 3 mensen in de diabetes groep waren er geen verdere follow up gegevens beschikbaar. Uiteindelijk werden de analyses uitgevoerd op 98 patiënten met een OGTT en 94 patiënten gekend met diabetes (n=192).



Figuur 1 Patiënten flow diagram

De groep patiënten (n=192) had een gemiddelde leeftijd van 74 ± 11 jaar oud en bestond uit 54% mannelijke patiënten (tabel 2). De gemiddelde LVEF was $44 \pm 15\%$ met 50 % van de patiënten met LVEF onder de 45%. Dit geeft een gelijke verdeling van patiënten met een verminderde en een bewaarde systolische functie. Bij patiënten die een OGTT ondergingen, was de mediaan van de hospitalisatieduur 7 dagen (range 1-109 dagen), in vergelijking met de mediaan van 9 dagen (range 1-70 dagen) bij de diabetes patiënten ($p > 0.05$). In de groep met de OGTT hadden slechts 3 patiënten (3%) een NGT, 41 patiënten (42%) waren prediabeet en 54 patiënten (55%) waren diabeet volgens de ADA criteria.

De patiënten kenmerken van de studie populatie worden weergegeven in tabel 2 namelijk leeftijd, geslacht, BMI, LVEF en het voorkomen van ischemisch hartlijden. Deze kenmerken worden vergeleken tussen patiëntengroepen ingedeeld volgens ADA criteria op basis van de nuchtere glucose, 2uurs plasma glucose waarde en de HbA1c. Tussen de groep van de patiënten met een voorafgaande diagnose van diabetes en de groep van de patiënten met een recente diagnose van diabetes (volgens de ADA criteria) is er een significant verschil voor de BMI en het voorkomen van ischemisch hartfalen. Zo kunnen we de groepen onderscheiden door de aanwezigheid van een hoger BMI ($p = 0,001$) en het hoger voorkomen van ischemisch hartlijden ($p = 0,02$) in de groep van patiënten met een voorafgaande diagnose van diabetes.

	Totale groep n=192	NGT n=3	Prediabetes n=41	Diabetes n=54	P*	Gekende Diabetes n=94	P**
Leeftijd (Jaren)	74 ± 11	66 ± 14	74 ± 14	78 ± 10	0.15	73 ± 11	0.09
Geslacht (%mannen)	103 (54%)	3 (100%)	21 (51%)	26 (48%)	0.33	53 (56%)	0.37
BMI (kg/m ²)	28.1 ± 5.2	24.5 ± 1.9	26.1 ± 4.0	26.7 ± 4.6	0.60	29.8 ± 5.6	0.0001
Etiologie (IHD,%)	96 (50%)	1 (33%)	14 (34%)	24 (44%)	0.64	57 (61%)	0.02
LVEF (%)	44 ± 15	34 ± 23	44 ± 15	43 ± 14	0.49	45 ± 16	0.56

Tabel 2 Patiënten kenmerken ingedeeld volgens glucose tolerantie

NGT; normale glucose tolerantie, BMI; body mass index, IHD; Ischemisch hartlijden, LVEF: linker ventrikel ejectie fractie. Continue variabelen worden voorgesteld met een ± standaard deviatie (SD), vaste variabelen als cijfer of percentages. * staat voor de vergelijking van de drie groepen van OGTT met $p < 0.05$; ** staat voor de vergelijking tussen de totale groep OGTT en de patiënten met gekende diabetes met $p < 0.05$.

3.1 Belang van OGTT voor diagnose prediabetes en diabetes

Bij de patiënten met een succesvolle OGTT was de gemiddelde nuchtere plasma glucose (NPG) $108 \pm 12,5$ mg/dl, met 25% van de NPG in de normale waarde. De gemiddelde HbA1c was $5,8 \pm 0,4$ mmol/l met 28% van de HbA1c in de normale waarde.

In tabel 3 worden alle diagnostische parameters voor het stellen van de diagnose van (pre)diabetes verder ontleed. De tabel geeft weer hoe de indeling van de patiënten in prediabetes of diabetes gebeurde aan de hand van de verschillende diagnostische parameters. Zo toont deze tabel aan dat indien er geen OGTT werd uitgevoerd, er 2 patiënten in de prediabetes groep en 39 patiënten in de diabetes groep verkeerd ingedeeld zouden worden volgens de HbA1c en de nuchtere plasmaglucoze. Dit wil zeggen dat bij deze patiënten de glucose waarden op basis van de HbA1c en nuchtere glucose als niet afwijkend zouden kunnen worden beschouwd.

	Prediabetes n=41	Diabetes n=54
NPG	1 (2%)	1 (2%)
NPG + 2uPG	3 (7%)	5 (9%)
NPG + HbA1c	7 (17%)	-
NPG + 2uPG + HbA1c	15 (37%)	5 (9%)
2uPG	2 (5%)	39 (72%)
2uPG + HbA1c	10 (25%)	3 (6%)
HbA1c	3 (7%)	1 (2%)

Tabel 3 Belang van 2uurs plasma glucose waarde tijdens OGTT

NPG, nuchtere plasma glucose; 2uPG, 2uurs plasma glucose waarde tijdens de OGTT.

3.2 Outcome

De mediaan van de opvolgstermijn van de patiënten opgenomen in de studie betrof 470 dagen (384-546 dagen).

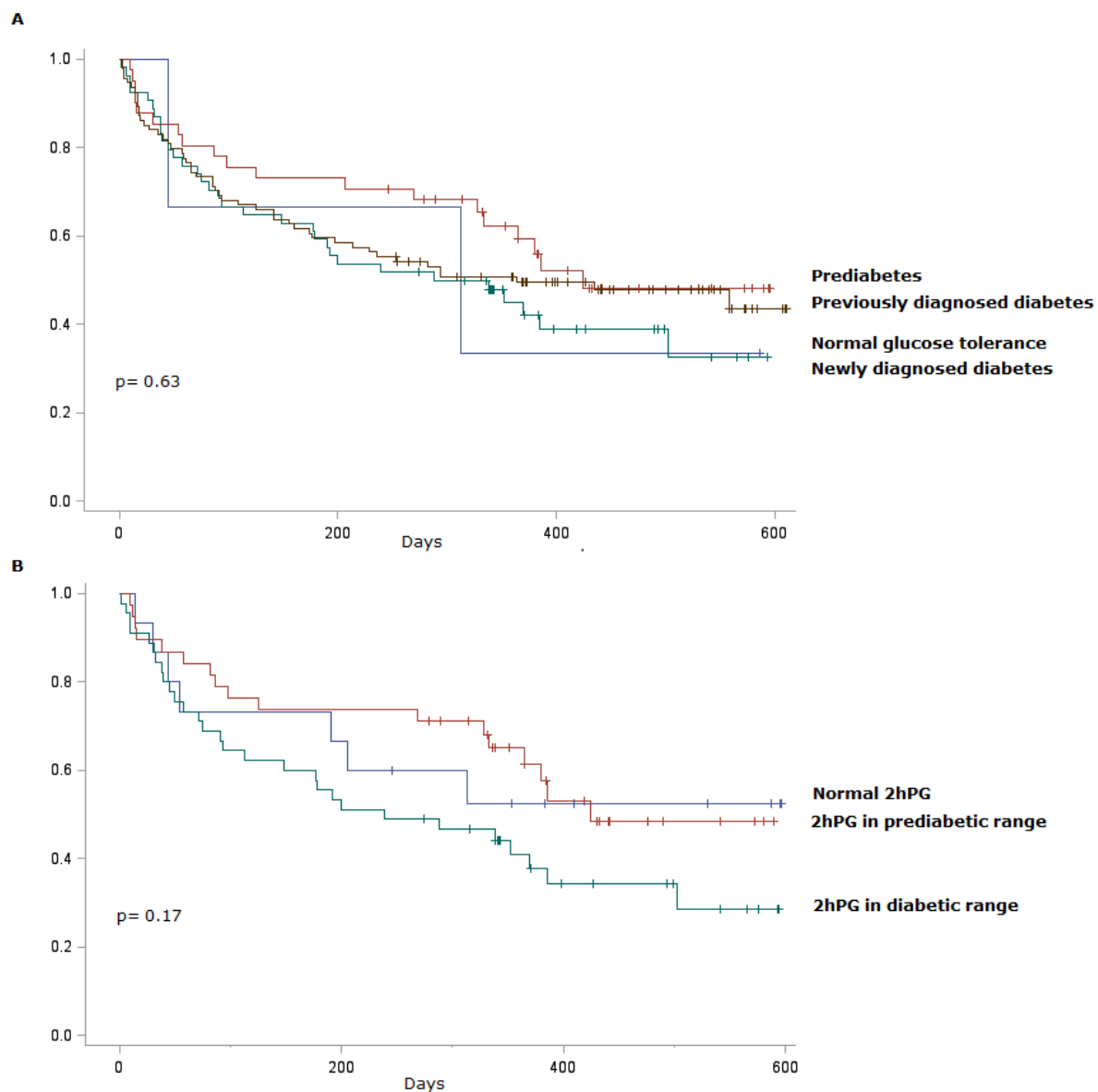
Mortaliteit in combinatie met ziekenhuisopname voor cardio-renale oorzaak

In figuur 2A worden de overlevingscurves via Kaplan Meier analyse voorgesteld, waarbij mortaliteit gecombineerd werd met rehospitalisatie voor een cardio-renale oorzaak. Er worden 4 groepen weergegeven; 3 groepen met patiënten ingedeeld volgens de ADA criteria (normale glucose tolerantie, prediabetes en diabetes) en 1 groep patiënten met voorafgaande diagnose van diabetes.

De figuur toont geen significant verschil tussen de curves van de 4 groepen ($p=0,63$). Bij nauwkeurige analyse van de groep prediabetes patiënten en de groep nieuwe gediagnosticeerd diabetes patiënten afzonderlijk is er geen significant verschil ($p=0,17$). Bij de patiënten dewelke geclassificeerd zijn op basis van de 2uurs plasma glucose tijdens de OGTT was er geen significant verschil vast te stellen (figuur 2B).

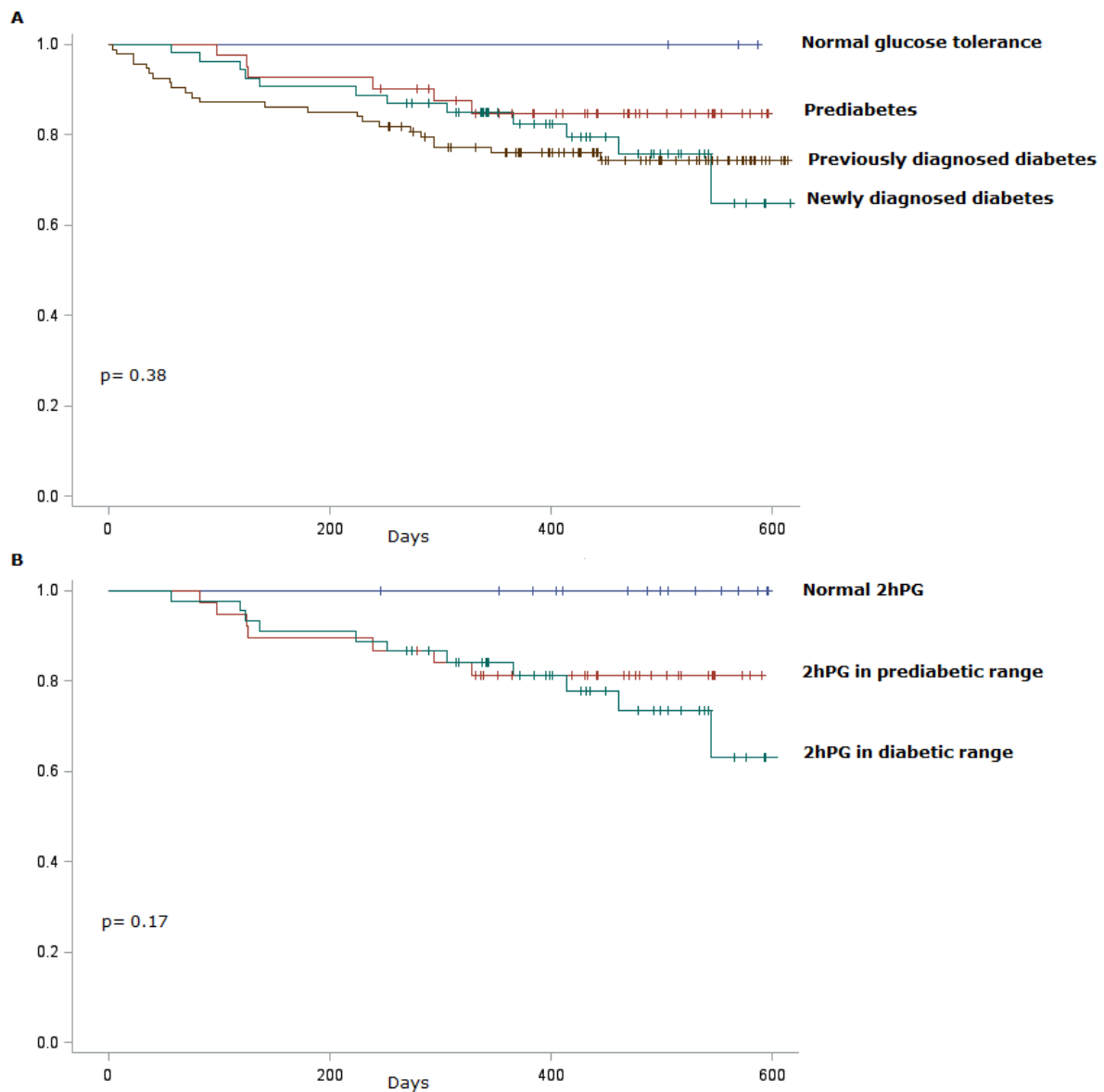
In figuur 3 worden de Kaplan Meier overlevingscurves weergegeven voor mortaliteit zonder combinatie met rehospitalisaties voor cardio-renale oorzaak. Deze curves worden weergegeven voor de groepen ingedeeld volgens ADA classificatie (figuur 3A) en de groepen geclassificeerd op basis van de 2uurs plasma glucose waardes bij de OGTT (figuur 3B). Zowel in figuur 3A ($p=0,38$) en figuur 3B ($p=0,17$) was er geen significant verschil in overleving tussen de groepen.

Bij het afzonderlijk analyseren van diagnostische parameters voor diabetes, was de 2 uur plasma waarde tijdens de OGTT de beste voorspeller van het primaire eindpunt ($p=0,17$, figuur 3) in vergelijking met de nuchtere plasma glucose ($p=0,66$) en de HbA1c ($p=0,72$), geen van allen echter significant.



Figuur 2 Overlevingscurve volgens Kaplan Meier gecombineerd met rehospitalisatie voor cardiorenale oorzaken volgens de ADA classificatie (A) en de classificatie gebaseerd op de 2uurs plasma glucose bij OGTT(B).

2hP: 2uurs plasma glucose waarde



Figuur 3 Kaplan Meier curves voor survival volgens ADA classificatie (A) en de classificatie gebaseerd op de 2uurs plasma glucose waarde bij OGTT (B).

2hP: 2uurs plasma glucose waarde.

In de groep van de patiënten die reeds gediagnosticeerd waren met diabetes stierven 23 patiënten (24%) tijdens de follow-up. Dit in tegenstelling tot de groep zonder voorafgaande diabetes waarin er 18 patiënten (18%) stierven ($p=0,13$).

In tabel 4 worden de univariate en multivariate analyses weergegeven via het Cox proportional hazards model. Uit univariante analyse van de hazard ratio blijkt dat 2uurs plasma glucose bij OGTT een nagenoeg significant voorspellende factor is voor het ontstaan van de gebeurtenissen (namelijk mortaliteit en opname omwille van cardio-renale oorzaak) met een verhoogd risico van 8% per mmol toename in 2uurs plasma glucose ($p=0,05$; tabel 4). De hazard ratio is gelijk aan 1,08, dit impliceert dat het risico op het ontstaan van de gebeurtenissen 8% hoger is per 1 mmol verhoging van de 2uurs plasma glucose waarde. Verdere analyses naar mogelijke versturende variabele toonden aan dat de leeftijd ($p<0,0001$) en de voorgeschiedenis van ischemisch hartlijden ($p=0,02$) belangrijk versturende factoren waren, BMI ($p=0,30$) en LVEF ($p=0,75$) daarentegen niet. Voor het bestuderen van meerdere beïnvloedende factoren gelijktijdig werd gebruik gemaakt van een multivariate analyse. Uit het eerste multivariate model, met als beïnvloedende factoren 2uurs plasma glucose, leeftijd en ischemisch hartlijden, bleek dat enkel leeftijd een onafhankelijk predictor was. Het tweede multivariate model, met als beïnvloedende factoren 2uurs plasma glucose ($p=0,34$) en leeftijd ($p=0,01$), toonde geen significant verband tussen de 2uurs plasma glucose waarde in OGTT en de mortaliteit en opname voor cardio-renale oorzaak.

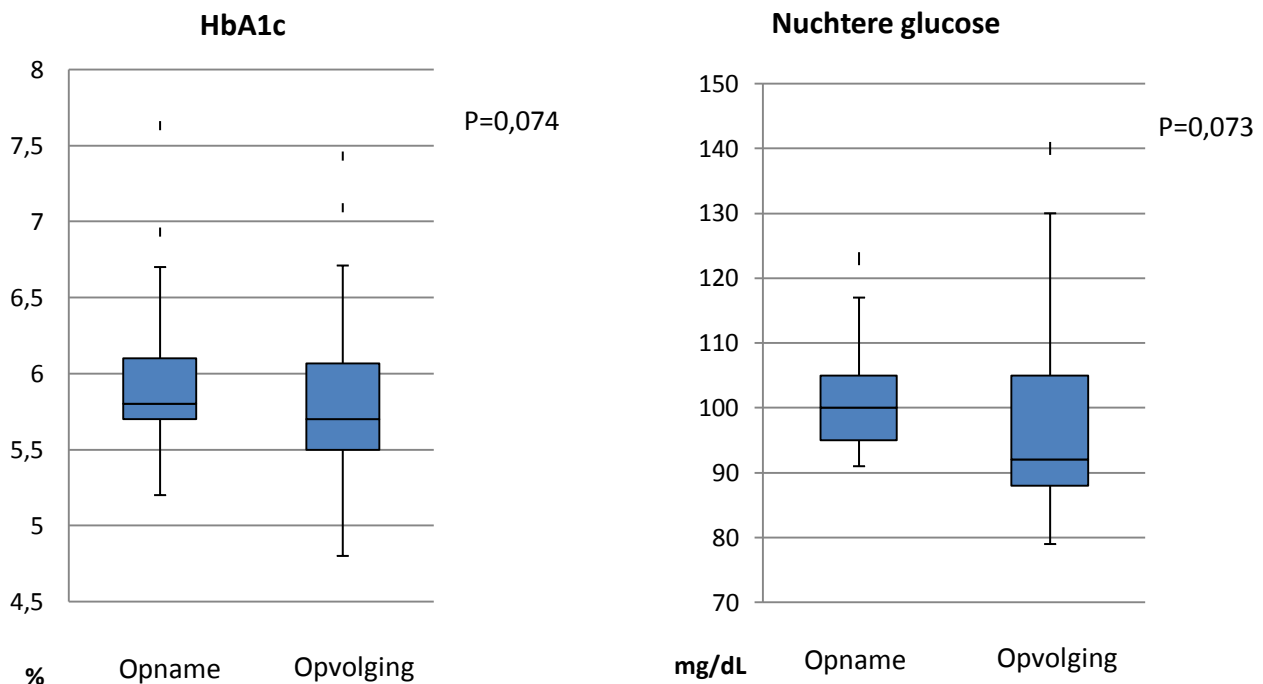
Voorspellende factoren	Hazard Ratio (95% betrouwbaarheidsinterval)	P-waarde
<u>Volgens de ADA classificatie</u>		
ADA classificatie	1.50 (0.85-2.65)	
Prediabetes vs nieuwe diagnose van diabetes		0.16
Verstoorde nuchtere glucose		0.60
Verhoging per classificatie		
Verstoorde glucose tolerantie		0.16
Verhoging per classificatie		
Verhoogd HbA1c		0.59
Verhoging per classificatie		
<u>Glucometabolische parameters</u>		
0 min glucose per mmol/L	0.83 (0.55-1.26)	0.39
Verhoogd		
30 min glucose per mmol/L verhoogd	1.01 (0.86-1.19)	0.88
60 min glucose per mmol/L verhoogd	1.03 (0.93-1.14)	0.58
90 min glucose per mmol/L verhoogd	1.04 (0.96-1.14)	0.32
120 min glucose per mmol/L verhoogd	1.08 (1.00-1.17)	0.05
HbA1c per 0.1% verhoogd	1.01 (0.99-1.02)	0.44
<u>Verstorende factoren</u>		
Leeftijd per jaar verhoogd	1.04 (1.02-1.06)	<.0001
Geslacht mannelijk	1.33 (0.90-1.97)	0.16
BMI	0.98 (0.94-1.02)	0.30
Voorgeschiedenis van IHZ	1.59 (1.07-2.36)	0.02
LVEF per 5% verhoogd	1.01 (0.95-1.08)	0.75
<u>Multivariante modellen</u>		
120 min glucose + leeftijd + IHZ		
• 120 min glucose	1.04 (0.95-1.13)	0.40
• Leeftijd	1.04 (1.01-1.07)	0.02
• IHZ	1.32(0.76-2.29)	0.33
120 min glucose + Leeftijd		
• 120 min glucose	1.04 (0.96-1.13)	0.34
• Leeftijd	1.04 (1.01-1.07)	0.01

Tabel 4 Hazard Ratio voor alle doodsoorzaken en cardio renale hospitalisatie

BMI, body mass index; IHZ, ischemische hartziekten; LVEF, linker ventrikel ejectie fractie.

3.3 Ambulante opvolging van de patiënten

In augustus 2014 werd naar de huisartsen van de 98 patiënten die een OGTT ondergingen een brief verstuurd voor het uitvoeren van controle bloedonderzoek met HbA1c en nuchtere glucose. Wij ontvingen van 50 patiënten (51%) de resultaten in de periode van september 2014 tot en met januari 2015. De resultaten werden vergeleken met de bloedonderzoeken die werden uitgevoerd tijdens de ziekenhuisopname. Zowel de resultaten van de HbA1c ($p=0,074$) als de resultaten van de nuchtere glucose ($p=0,075$) tonen nagenoeg een significant verschil met de bloedonderzoeken bij opname. In figuur 4 worden de boxplotten weergegeven voor de HbA1c en de nuchtere glucose. Hierbij zien we zowel voor de nuchtere glucose als voor de HbA1c een daling van de resultaten maar deze zijn net niet significant. De daling is meer uitgesproken voor de nuchtere glucose. De mediaan van de nuchtere glucose bij opvolging ligt duidelijk lager ten opzichte van deze bij opname. Hierbij is op te merken dat in de boxplot van de nuchtere glucose bij opvolging de waarden boven de mediaan zeer verspreid liggen. Bijgevolg kunnen we ons de vraag stellen of de patiënten nuchter waren bij afname van de bloedonderzoeken



Figuur 4 Boxplotten van de HbA1c en de nuchtere plasma glucose bij opname en bij opvolging.

4. Discussie

Onze resultaten tonen een zeer hoge prevalentie van een verstoorde glucose regulatie op het einde van de ziekenhuisopname bij patiënten opgenomen met acuut hartfalen. Verder toont deze studie aan dat de 2uurs glucose plasma waarde een betere voorspellende factor is voor mortaliteit in combinatie met rehospitalisatie voor cardio-renale aandoeningen in tegenstelling tot de HbA1c en de nuchtere glucose. Bij opvolging zien we dat de waarde van de HbA1c en de nuchtere glucose daalt ten opzichte van bij opname.

4.1 Verzamelen van gegevens

Voor het verzamelen van de gegevens en informatie betreffende de patiënten, opgenomen in deze studie populatie, werd er vooral gebruik gemaakt van de patiëntendossiers en contactnames met de betrokken huisartsen. Dit contact verliep per briefuitwisseling of via telefonisch onderhoud. Hierbij ondervonden we dat het verkrijgen van informatie via de huisartsen moeizaam verliep. De belangrijkste oorzaak hiervan was het gebrek aan tijd bij de huisartsen. Wanneer ze telefonisch werden gecontacteerd, waren ze vaak op huisbezoek of bezig met een consultatie waardoor het doorgeven van informatie betreffende de patiënten moeilijk was. De brieven die werden verstuurd, belandden vaak op de posthoop of in het postvak waardoor deze uiteindelijk niet werden gelezen of verloren gingen. Deze hinderpalen maakten het een moeilijke en tijdrovende opdracht om al de gegevens van de patiënten te verzamelen. Hoewel het voor de huisartsen een extra belastende taak betrof, was het merendeel van de huisartsen gemotiveerd om deel te nemen aan de studie.

Naast het feit dat het verzamelen van de nodige gegevens vaak moeizaam verliep, merkten we tevens op dat de huisartsen vaak de HbA1C niet hadden gecontroleerd in het bloedonderzoek ondanks de uitdrukkelijke vraag via onze briefuitwisseling. De controle van de HbA1c behoort niet tot het routine bloedonderzoek van de huisarts aangezien de HbA1c in België niet als een diagnostische parameter wordt beschouwd. Dit vormde voor de huisartsen vaak een obstakel om de HbA1c mee te bepalen. Voor onze studie hadden we ons gebaseerd op de ADA criteria waarbij de HbA1c wel als diagnostische parameter wordt beschouwd.

Voor het uitvoeren van studies in samenwerking met huisartsen is het invoeren van bijstand door studieverpleegkundigen een mogelijkheid om de samenwerking te bevorderen. Deze verpleegkundigen kunnen toezicht houden op het tijdig uitvoeren van de nodige onderzoeken en het opvolgen van patiënten in overleg met de huisartsen. Het financieel aspect vorm hierbij echter een hinderpaal. De mogelijkheid bestaat dat de financiering van de verpleegkundige door de studie zelf gebeurd. Hierbij dienen wij op te merken dat het budget van eerstelijns studies vaak al zeer beperkt

is. Het blijft dus zoeken naar een concrete oplossing om een betere samenwerking met de huisartsen te bekomen inzake het uitvoeren van studies. De huisartsen beschikken namelijk over belangrijke gegevens van de patiënten en maken een betere opvolging mogelijk. Het raadplegen van de huisartsendossiers via elektronische weg door arts-specialisten zou de communicatie in de toekomst vergemakkelijken.

4.2 Leeftijd

De patiëntenpopulatie in onze studie had een gemiddelde leeftijd van 74 jaar, dit betrof een hogere leeftijdscategorie. De hogere gemiddelde leeftijd kan gemakkelijk verklaard worden door het feit dat het voorkomen van hartaandoeningen zoals hartfalen stijgt met de leeftijd [1]. Hierbij kunnen we ons de vraag stellen of het behandelen van oudere patiënten met een diagnose van diabetes wel degelijk nuttig is. In de algemene richtlijnen zoals Domus Medica wordt er geen leeftijdsgrens bepaald voor het starten van medicamenteuze therapie bij oudere diabetes patiënten [10]. Volgens de American Diabetes Association is de behandeling van oudere diabetes patiënten zeker aangeraden aangezien zij een sterk verhoogd risico lopen op vroegtijdige sterfte, fysieke afhankelijkheid en cardiale aandoeningen in vergelijking met patiënten zonder diabetes [6]. Het is echter belangrijk om steeds elke patiënt individueel te analyseren alvorens van start te gaan met orale antidiabetica.

4.3 Glucose Regulatie sterk verstoord bij acuut hartfalen

In onze studiepoulatie was de prevalentie van diabetes 32 %, dit gebaseerd op de medische voorgeschiedenis en de aanwezigheid van glucoseverlagende medicatie in de patiëntendossiers. Wanneer de resultaten van de OGTT, nuchtere glucose en de HbA1c bij de patiënten zonder voorafgaande diabetes in rekening werden gebracht, verhoogde de waarde naar 49%. Verder konden nog 13% van de patiënten onderverdeeld worden als prediabetes en slechts een klein deel van de patiënten toonde een normale glucose tolerantie. Derhalve is het veilig te veronderstellen dat bij een groot deel van de patiënten, die werden geëxcludeerd voor het uitvoeren van een OGTT, ook een gestoorde glucoseregulatie aanwezig is. Dit aangezien deze groep de patiënten bevat onder corticoïden therapie waarvan gekend is dat het een negatief effect heeft op de glucose regulatie [22]. De prevalentie van een verstoorde glucose regulatie in onze patiënten populatie ligt hoger in vergelijking met de patiënten opgenomen voor een acuut coronaire syndroom. In de studie van Norhammar et al, waarin de patiënten werden onderzocht met een acuut coronair syndroom, waren van de 164 patiënten die een OGTT kregen op de dag van ontslag 34% normaal glucose tolerant, 35% prediabeet en 31% diabeet [23]. Bovendien is het aantal patiënten met een nieuwe diagnose van diabetes in onze patiëntenpopulatie (55%) hoger in vergelijking met patiënten met stabiel chronisch hartfalen zoals beschreven door Egstrup et al (18%) en Stevens et al (25%) [11,13]. In de studie van

Matsue et al, waarbij er ook een OGTT gebeurde op de dag van het ontslag, werd er bij slechts 9% diabetes gediagnosticeerd en bij 34% prediabetes vastgesteld. Het gebruik van de ADA criteria in onze studie is waarschijnlijk mede verantwoordelijk voor de uiteenlopende resultaten [20].

We toonden met deze studie aan dat de OGTT een belangrijke bijdrage levert in de diagnose van diabetes aangezien de meerderheid van de patiënten met een nieuwe diagnose van diabetes werden geïdentificeerd aan de hand van de 2uurs plasma glucose waarde na glucose belasting. Deze bevindingen zijn vergelijkbaar met de studies in chronisch hartfalen [11,13]. De HbA1c daarentegen had een beperkte gevoeligheid voor de diagnose van diabetes in de context van deze studie. Wel is het belangrijk om rekening te houden met het feit dat de verstoorde glucose het gevolg kan zijn van een acute reactie op ziekte of van stress tijdens een ziekenhuisopname. Deze gevolgen hebben tijdens de ziekenhuisopname nog geen invloed uitgeoefend op de waarde van de HbA1c.

Een verhoogde glucosespiegel op het einde van een ziekenhuisopname voor acuut hartfalen kan verschillende oorzaken hebben. Hieronder worden 3 mogelijke oorzaken verder uitgewerkt. (1) Hyperglycemie en andere verstoorde metabole factoren kunnen worden aangetroffen bij ernstig zieke patiënten. De verklaring hiervoor is een samenspel van hormonen zoals catecholamines, groeihormonen, cortisol en cytokine [24]. Hierbij is het discutabel of de verhoogde glucose waarde enerzijds nadelig is en de mortaliteit laat toenemen of anderzijds een bijkomende merker is voor een ernstige ziekte. Er zijn wel argumenten dewelke aantonen dat strikte glucoseregeling op intensieve zorgen bij een deel van de patiënten een positieve invloed heeft op de outcome [25]. (2) Bij diuretica therapie, vooral de thiazide, is er een associatie met verhoogde glucose waarden [26]. Bij patiënten met acuut hartfalen kan een verhoogde glucose waarde ook het gevolg zijn van intensieve diuretica therapie tijdens de ziekenhuisopname. (3) In onze studie alsook in de studie van Matsue et al [20] werd de OGTT uitgevoerd op het einde van de opname in het ziekenhuis. Het verblijf in het ziekenhuis is meestal een periode waarbij er een sterke vermindering is van de fysieke activiteiten en zelfs een volledige immobilisatie van de patiënten. Hamburg et al. toonde aan dat zelfs een korte periode van 5 dagen bedrust insulineresistentie bij gezonde personen kan induceren [27]. De invloed op de insulineresistentie bij patiënten met hartfalen is mogelijk nog groter aangezien de mediane duur van ziekenhuisopname in onze studie 7 dagen betrof bij patiënten die een OGTT ondergingen en 9 dagen bij de patiënten met voorafgaande diabetes. Hierbij wordt nogmaals het belang van tijdige mobilisatie benadrukt om zo een toename van de insuline resistentie te voorkomen.

4.4 Outcome

Onze gegevens tonen aan dat een toename in 2uurs plasma glucose waarde geassocieerd wordt met een ongunstige prognose. Dit in tegenstelling tot de nuchtere glucose en de HbA1C. Zo geven de resultaten weer dat bij elke stijging van de 2uurs plasma glucose waarde met 1mmol/L, de mortaliteitsrisico, in combinatie met rehospitalisatie voor cardio-renale oorzaak, stijgt met 8%. De studie van Matsue et al. was vergelijkbaar met onze studie wat betreft de patiëntenpopulatie en controle OGTT op de dag van ziekenhuisontslag [20]. Onze bekomen gegevens konden echter de resultaten van Matsue et al. niet bevestigen, met name een 3-4 keer hoger prognostisch risico bij patiënten geclassificeerd als glucose intolerant.

Wanneer we de 2uurs glucose plasma waarde corrigeerden met de leeftijd in onze studie populatie, verdween de voorspellende waarde. De invloed van de oudere leeftijd op de mortaliteit bij patiënten opgenomen omwille van hartfalen werd reeds aangetoond door Gustafsson et al [28]. Hiernaast werd de leeftijd beschreven als een onafhankelijk voorspellende factor van mortaliteit in studies die de prognostische impact onderzoeken bij glucosewaarde afgenomen bij ziekenhuisopname [14,15,18] en bij gekende diabetes [14-16,29]. Wel is op te merken dat ook bij ouderen zonder hartfalen er vaak een verstoorde glucose regulatie aanwezig is door een verminderde insulinesecretie en verhoogde insuline weerstand [30].

Ondanks dat er een verband werd aangetoond tussen een verhoogde 2uurs plasma glucose waarde en een ongunstige prognose, is de klinische relevantie van de bevinding niet duidelijk. Dit omdat de voorspellende waarde van de 2uurs plasma glucose waarde afnam wanneer leeftijd mee in rekening werd gebracht. Het gebruik van de OGTT als onderzoeksmethode kan dus op basis van ons onderzoek niet aanbevolen worden als een prognostische parameter.

De resultaten van de verdere opvolging van de patiënten met een verstoorde glucose regeling tonen nagenoeg een significant verschil bij ziekenhuisopname en opvolging. Dit geldt zowel voor de HbA1c als de nuchtere glucose waarde. Hierbij zien we dat de waarden van de HbA1C en de nuchtere plasma glucose hoger liggen aan het einde van de ziekenhuisopname in vergelijking met de waarden bij opvolging. Zoals eerder besproken kunnen de verhoogde nuchtere glucose waarden bij opname het gevolg zijn van de ziekenhuisopname. Deze resultaten kunnen ons doen vermoeden dat de verstoorde OGTT het gevolg zijn van een hogere glucosespiegel bij ziekenhuisopname. Hiervoor hadden we graag een controle OGTT in een niet acute setting uitgevoerd bij de patiënten met een verstoorde glucoseregeling op de laatste dag van ziekenhuisopname. Op deze manier wilden we controleren of de verstoorde glucose regeling beïnvloed was door de hospitalisatieperiode. Het oproepen van deze patiënten verliep echter zeer moeizaam. Vooraf werden de huisartsen op de

hoogte gesteld van de uitnodiging voor een nieuwe OGTT bij de patiënten. Vervolgens werden de patiënten persoonlijk telefonisch gecontacteerd voor het vastleggen van een afspraak. Het was zeer moeilijk om de mensen te motiveren voor het uitvoeren een nieuwe OGTT in het ziekenhuis. Mogelijke oorzaken hiervan waren transportproblemen (rusthuis, fysieke afhankelijkheid) en persoonlijke redenen. Een verdere klinische opvolging van de patiënten met een verhoogde 2uurs plasma glucose waarde is aangeraden.

4.5 Richtlijnen

Voor het stellen van de diagnose van diabetes baseert de richtlijn van domus medica zich op de ADA criteria, toch wordt enkel gebruik gemaakt van de nuchtere glucose waarde als diagnostisch middel. De bepaling van de HbA1c wordt niet aangeraden voor het stellen van de diagnose van diabetes. Voorlopig is er in België nog geen terugbetaling voor de HbA1c als diagnostische parameter. In de toekomst komt hierin mogelijks wel verandering aangezien zowel de ADA als de WHO de HbA1c aanvaardt als diagnostisch criterium voor diabetes.

Als huisarts is het belangrijk om de patiënten met de diagnose van chronisch of acuut hartfalen strikt op te volgen inzake de opsporing van prediabetes en diabetes. Een gestoorde glucose tolerantie heeft namelijk een negatieve invloed op de prognose van deze patiënten. Het regelmatig bepalen van een nuchtere glucose waarde in de huisartsenpraktijk bij patiënten met hartfalen blijft hierbij van groot belang. In de toekomst kunnen we hopelijk de HbA1c gebruiken als een extra diagnostische parameter. In ons onderzoek werd tevens het belang van de OGTT aangetoond. Dit onderzoek is in de huisartsenpraktijk praktisch niet haalbaar aangezien de test te omslachtig is. Wel is het belangrijk het nut van de OGTT niet uit het oog te verliezen.

5. Conclusie

De bekomen resultaten tonen aan dat een verstoorde glucose regulatie op de dag van ontslag uit het ziekenhuis frequent voorkomt bij patiënten met acuut hartfalen. Vaak wordt deze verstoorde glucose regulatie niet opgespoord tijdens de ziekenhuisopname. Hierbij constateren wij dat de OGTT een belangrijk bijdrage levert in het vaststellen van de diagnose van diabetes. Wel moet er rekening gehouden worden met het feit dat de verstoorde glucose het gevolg kan zijn van een ziekenhuisopname. De verhoogde 2uurs plasma glucose waarde tijdens OGTT toonde een hoger risico voor een minder goede prognose. Dit was niet het geval voor de nuchtere glucose en HbA1c. Verder is het niet onbelangrijk op te merken dat er naar oplossingen moet worden gezocht om een betere samenwerking met de huisartsen te bekomen inzake het uitvoeren van studies.

6. Bronnen

- [1] Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;93: 1137–1146.
- [2] Shindler DM, Kostis JB, Yusuf S, et al. Diabetes mellitus, a predictor of morbidity and mortality in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Trials and Registry. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1017-20.
- [3] Deaton C, Mamas MA, Rutter MK, et al. Glucose and insulin abnormalities in patients with heart failure. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2011; 10: 75-87.
- [4] Lazzeri C, Valente S, Gensini GF. Hyperglycemia in Acute Heart Failure: An Opportunity to Intervene? *Curr Heart Fail Rep* 2014.
- [5] American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes--2015. *Diabetes Care* 2015; 38 Suppl 1: S8-S16.
- [6] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2013. *Diabetes Care* 2013; 36 Suppl 1: S11-S66.
- [7] Schellenberg ES, Dryden DM, Vandermeer B, et al. Lifestyle interventions for patients with and at risk for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013; 159: 543-51. (Shindler DM, 1996).
- [8] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014; 37 Suppl 1: S81-S90.
- [9] World Health Organization (WHO). Abbreviated report of a WHO consultation. Use of glycated hemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. http://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2011/en/index.html.
- [10] Wens J, Sunaert P, Nobels F, et al. Diabetes Mellitus Type 2. *Domus medica: aanbeveling diabetes mellitus type 2* 2005: 8-9.
- [11] Egstrup M, Schou M, Gustafsson I, et al. Oral glucose tolerance testing in an outpatient heart failure clinic reveals a high proportion of undiagnosed diabetic patients with an adverse prognosis. *Eur J Heart Fail* 2011; 13: 319-26.
- [12] Ryden L, Grant PJ, Anker SD, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and

cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013; 34: 3035-87.

[13] Stevens AL, Hansen D, Vandoren V, et al. Mandatory oral glucose tolerance tests identify more diabetics in stable patients with chronic heart failure: a prospective observational study. *Diabetol Metab Syndr* 2014; 6: 44-51.

[14] Barsheshet A, Garty M, Grossman E, et al. Admission blood glucose level and mortality among hospitalized nondiabetic patients with heart failure. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1613-9.

[15] Barsheshet A, Shotan A, Cohen E, et al. Predictors of long-term (4-year) mortality in elderly and young patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010; 12: 833-40.

[16] Berry C, Brett M, Stevenson K, et al. Nature and prognostic importance of abnormal glucose tolerance and diabetes in acute heart failure. *Heart* 2008; 94: 296-304.

[17] Kosiborod M, Inzucchi SE, Spertus JA, et al. Elevated admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with heart failure. *Circulation* 2009; 119: 1899-907.

[18] Mebazaa A, Gayat E, Lassel J, et al. Association between elevated blood glucose and outcome in acute heart failure: results from an international observational cohort. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 820-9.

[19] Newton JD, Squire IB. Glucose and haemoglobin in the assessment of prognosis after first hospitalisation for heart failure. *Heart* 2006; 92: 1441-6.

[20] Matsue Y, Suzuki M, Nakamura R, et al. Prevalence and prognostic implications of pre-diabetic state in patients with heart failure. *Circ J* 2011; 75: 2833-9.

[21] McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012; 33: 1787-847.

[22] Zarkovic M, Beleslin B, Ciric J, et al. Glucocorticoid effect on insulin sensitivity: a time frame. *J Endocrinol Invest* 2008; 31: 238-42.

[23] Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, 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.

- [24] Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycaemia. *Lancet* 2009; 373: 1798-807.
- [25] Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *The New England Journal of Medicine* 2001; 345: 1359-1367.
- [26] Carter BL, Einhorn PT, Brands M, et al. Thiazide-induced dysglycemia: call for research from a working group from the national heart, lung, and blood institute. *Hypertension* 2008; 52: 30-6.
- [27] Hamburg NM, McMackin CJ, Huang AL, et al. Physical inactivity rapidly induces insulin resistance and microvascular dysfunction in healthy volunteers. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 2650-6.
- [28] Gustafsson F, Torp-Pedersen C, Seibaek M, et al. Effect of age on short and long-term mortality in patients admitted to hospital with congestive heart failure. *Eur Heart J* 2004; 25: 1711-7.
- [29] de Groote P, Lamblin N, Mouquet F, et al. Impact of diabetes mellitus on long-term survival in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J* 2004; 25: 656-62.
- [30] Scheen AJ. Diabetes mellitus in the elderly: insulin resistance and/or impaired insulin secretion? *Diabetes Metab* 2005; 31 Spec No 2: 5S27-34.

7. Bijlagen

Protocol ethische commissie

- Samenvatting van het protocol

Hartfalen en verstoorde glucosetolerantie gaan vaak samen in dezelfde patiënt, dit betekent een verhoogd risico op hospitalisatie en vroegtijdig overlijden. Het opsporen van glucose-intolerantie is dus van groot belang. Men vermoedt echter dat de glucosetolerantie in deze populatie erg onderschat wordt omdat er geen systematische screening gebeurt in klinische settings.

Het gebruik van een glucose tolerantietest als screeningsinstrument binnen een populatie van hartpatiënten wordt meer en meer gepromoot door de European Society of Cardiology. In het afgelopen jaar werd daarom de glucosetolerantie bepaald op de dag van ontslag bij patiënten die opgenomen werden voor hartfalen in het Jessa ziekenhuis. De resultaten waren schokkend: van de 353 patiënten opgenomen met hartfalen waren 116 (33%) gekend met diabetes, 121 hebben geen OGTT ondergaan (omwille van plots ontslag, medicatie die glucosetolerantie verstoort, niet stabiel, cognitieve problemen, ...), 6 hebben de OGTT niet succesvol afgerond, en 108 hebben een OGTT succesvol afgerond.

Slecht 2/108 (2%) vertoonde een normale glucosetolerantie,

48/108 (44%) vertoonde een verstoorde glucosetolerantie,

57/108 (53%) was diabeet volgens de criteria voor diabetes (ADA 2013).

De voorgestelde studie wil deze patiënten opvolgen op gebied van mortaliteit en rehospitalisatie (d.m.v. contacteren van huisartsen en dossierstudie), alsook de patiënten opnieuw uitnodigen voor een glucose tolerantietest. Op deze manier willen we de prognostische impact van glucosetolerantie nagaan en onderzoeken of de verstoorde respons op glucose in stand blijft 6 maanden tot 1 jaar na hospitalisatie. De resultaten zouden kunnen zorgen voor een intensievere opvolging van de glucosetolerantie, of voor een herinterpretatie van de criteria voor glucose in een hospitalisatiesetting in een hartfalenpopulatie.

- Beschrijving van de methodologie van de studie.

De huidige toestand van de patiënten wordt in kaart gebracht door studie van patiëntendossiers en door contact met de huisarts. Rehospitalisaties (frequentie, opnameduur, aantal dagen na glucose tolerantietest, reden) en mortaliteit (aantal dagen na glucose tolerantietest, reden) worden geregistreerd. Patiënten die niet gehospitaliseerd of overleden zijn, worden gecontacteerd en uitgenodigd om een glucose tolerantietest te ondergaan.

Tijdens de glucose tolerantietest zal de patiënt gevraagd worden om een korte vragenlijst in te vullen voor het bepalen van de kwaliteit van leven.

Mortaliteit en morbiditeit worden in verband gebracht met glucosetolerantie tijdens hospitalisatie (1) over de 3 groepen heen (normale tolerantie – prediabetes – diabetes), (2) op een continue schaal aan de hand van oppervlakte onder de glucosecurve. Deze resultaten zullen vergeleken worden met de prognostische impact van nuchtere glucose en HbA1c.

Er zal beschreven worden of een verstoorde glucosetolerantie tijdens hospitalisatie predictief is voor het ontwikkelen van diabetes tijdens de periode na hospitalisatie.

- Verwachte voordelen voor deelnemer en /of wetenschap

Indien er aanhoudende verstoorde glucosetolerantie of diabetes wordt opgespoord, kan deze patiënt intensiever opgevolgd worden en eventueel kan de behandeling worden aangepast. Dit kan de prognose van de patiënt ten goede komen.

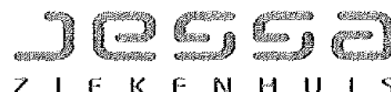
- Evaluatie van de voorspelbare risico's van de behandeling en/of de procedures van de studie (pijn, ongemak, invasieve handelingen en middelen om deze risico's te verminderen en de eventuele ongewenste effecten tijdens de procedures / buiten de procedures op zich te nemen, mogelijk contact met de onderzoeker, ...)

Behandeling: niet van toepassing

Procedure: de OGTT houdt geen risico's in. Er wordt wel bloed geprikt, maar het nemen van een bloedstaal houdt geen noemenswaardige risico's in. Mogelijk voelt de patiënt een kleine prik, en mogelijk vormt zich een kleine blauwe plek de dag na de bloedafname. Deze verdwijnt doorgaans binnen een week. Sommige patiënten ervaren kortdurende maaglast na het drinken van de glucose.

CORRESPONDENTIEADRES

Campus Virga Jesse
Stadsomvaart 11
3500 Hasselt



Ethische Toetsingscommissie

ADVIESFORMULIER

- ☒ studieprotocol
- ☐ amendement protocol
- ☐ medical need program

VOORZITTER
dr. Koen Magerman

SECRETARIAAT
Katrien Jaemers
katrien.jaemers@jessazh.be

CONTACT
ethische.toetsingscommissie@jessazh.be

ONS KENMERK
13.94/CARDIO13.21

Hasselt, 12 februari 2014

Titel protocol: Prognostische impact van een verstoorde glucosetolerantie bij patiënten met hartfalen in een semi-acute setting

Protocolnummer:
Opdrachtgever: Dr. Frank Weekers
Belgisch registratienº: B243201419550
Onderzoeker Jessa: Prof. dr. Paul Dendale
Dra. An Stevens

VOORLOPIGE GOEDKEURING ETHISCHE TOETSINGSCOMMISSIE JESSA

Geachte,

In haar vergadering van 14/01/2014 maakte de Ethische Toetsingscommissie opmerkingen in verband met het ingediende studiedossier.

Hierbij bevestigen wij dat we uw **aangepaste** studieaanvraag ontvingen:

- protocol, versie 2 januari 2014 (toevoeging schriftelijk contact huisartsen)
- informed consent, versie 2 januari 2014

De gewijzigde documenten voldoen aan de gestelde opmerkingen en zullen aan het studiedossier toegevoegd worden.

De Ethische Toetsingscommissie geeft hierbij haar **definitieve goedkeuring** voor de start van het onderzoek.

De Ethische Toetsingscommissie is georganiseerd en handelt volgens de richtlijnen van GCP/ICH.

In bijlage vindt u de ledenlijst van de Ethische Toetsingscommissie.

Met vriendelijke groeten,

Adviesformulier studie 13.94/cardio13.21

De vzw Jessa Ziekenhuis is een fusie tussen het Virga Jesseziekenhuis en het Salvator-St. Ursulaziekenhuis

Maatschappelijke zetel
Salvatorstraat 20, 3500 Hasselt

Ter goedkeuring,


Dr. Koen Magerman
Voorzitter Ethische Toetsingscommissie
Jessa Ziekenhuis

12 februari 2014

Ledenlijst Ethische Toetsingscommissie 2014

Dr. Koen Magerman, voorzitter – klinisch bioloog
Dr. Johan Vanwalleghem, ondervoorzitter – nefroloog
Dr. Brigitte Maes, secretaris – klinisch biologe
Mevr. Mieke Bleghe – apotheek
Dr. Marcel De Ruyter – klinisch bioloog
Mevr. Chris Desmet – zorgmanager, verpleegkundige
Mevr. Lies De Waele – apotheek
Mevr. Katrien Jaemers – management assistant
Dhr. Pros Vanhelmont – jurist
Dr. Daniel Vantroyen – huisarts
Dr. Bjorn Stessel – anesthesist
Dr. Nikolaos Mortzos – endocrinoloog
Dr. Wendy Werckx – pediater