

پیامدهای کوتاه مدت محلول گلوکز - انسولین - پتاسیم (GIK) در بیماران مبتلا به انفارکتوس قلبی با صعود قطعه ST: کارآزمایی بالینی تصادفی شده

مریم هاشمیان^۱، علیرضا وکیلی^۲، آرش اکابری^۳

^۱ پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار

^۲ متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار

^۳ کارشناس ارشد آمار زیستی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد قصر شیرین

نشانی نویسنده مسؤول: سبزوار، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، دانشکده پزشکی، دکتر مریم هاشمیان

Email: hashemian3@yahoo.com

وصول: ۸۹/۲/۲۹، اصلاح: ۸۹/۳/۲۷، پذیرش: ۸۹/۴/۱۰

چکیده

زمینه و هدف: برخی محققین معتقدند که تجویز گلوکز انسولین پتاسیم (GIK) در مبتلایان به انفارکتوس قلبی همراه با بالارفتن قطعه ST (STEMI) باعث کاهش مرگ و میر می‌گردد. اما برخی دیگر این یافته‌ها را نقض کرده‌اند. لذا این مطالعه با هدف بررسی اثرات محلول GIK بر پیامدهای کوتاه مدت بیماران مبتلا به STEMI انجام شده است.

مواد و روش‌ها: کارآزمایی بالینی سه سوکور بر روی ۷۲ بیمار مبتلا به STEMI در بخش CCU بیمارستان واسعی سبزوار، از مهر ماه ۱۳۸۷ تا تیر ماه ۱۳۸۸ انجام شد. بیماران به روش تصادفی سازی بلوکی به دو گروه درمان استاندارد انفارکتوس قلبی و گروه GIK اضافی (گلوکز ۲۵ درصد، ۵۰ واحد انسولین رگولار در لیتر و ۸۰ mmol کلرید پتاسیم در لیتر با سرعت ۱/۵ ml/kg/hour) تقسیم شده و از نظر شیوع MACE (مرگ، انفارکتوس مجدد و آریتمی‌های خطرناک) و سطح سرمی آنزیم‌های قلبی و میانگین کسر تخلیه‌ای بطن چپ بررسی شدند. آنالیز آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS.15 انجام شد. برای مقایسه متغیرها از آزمون‌های دقیق فیشر، تی و اندازه‌گیری مکرر استفاده شد. مقدار P کمتر از ۰/۰۵ به عنوان میزان قابل توجه آماری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: بروز MACE در گروه GIK ۳۰/۳ درصد و در گروه شاهد ۲۵/۶ درصد بود (P=۰/۶۶). اختلاف قابل توجهی بین دو گروه از نظر سطح سرمی آنزیم‌های قلبی وجود نداشت. میانگین کسر تخلیه‌ای بطن چپ در گروه GIK ۳۹ درصد و در گروه شاهد ۴۱ درصد بود (P=۰/۳۴).

نتیجه‌گیری: در بیماران مبتلا به STEMI که تحت درمان با استرپتوکیناز قرار گرفته‌اند، GIK تأثیری بر پیامدهای کوتاه مدت بیماران ندارد. (مجله دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی سبزوار، دوره ۱۷/ شماره ۲ / صص ۶۷-۷۳).

واژه‌های کلیدی: گلوکز انسولین پتاسیم؛ انفارکتوس میوکارد؛ آنزیم‌های قلبی؛ استرپتوکیناز.

مقدمه

سودمند تشخیص داده شد (۵). در حالی که دو مطالعه دیگر CREAT-ECLA II, DIAGAMI-II اثر سودمندی از GIK را گزارش نموده‌اند (۶ و ۷).

در مطالعه دیگری (GIPS-I) اثرات مفید GIK در بیماران مبتلا به انفارکتوس (بدون علائم نارسایی قلبی) نشان داده شده است (۸)، در حالی که GIPS-II این اثر را ثابت نکرده است (۹). لذا با توجه به اطلاعات متناقض در این زمینه، هدف مطالعه حاضر بررسی اثرات محلول GIK بر پیامدهای کوتاه مدت بیماران مبتلا به انفارکتوس میوکارد همراه با بالارفتن قطعه ST (STEMI) می‌باشد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی سه سوکور می‌باشد که بر روی بیماران مبتلا به انفارکتوس میوکارد همراه با بالا رفتن قطعه ST (STEMI) انجام شد که در بخش CCU بیمارستان واسعی سبزوار بستری بوده و تحت درمان با استرپتوکیناز قرار داشتند. بیمارانی مورد بررسی قرار گرفتند که علائم ابتلا به انفارکتوس میوکارد را به مدت حداقل ۲۰ دقیقه داشته و از شروع علائم آنان کمتر از ۱۲ ساعت گذشته بود و همچنین در ECG قطعه ST بیش از ۱ میلی‌متر در حداقل ۲ اشتقاق مجاور بالا رفته بود (۱۰ و ۱۱).

حجم نمونه با توان ۸۰ درصد و آلفای ۵ درصد، برابر با ۳۵ نفر در هر گروه به‌دست آمد. افراد با روش تصادفی سازی بلوکی در گروه‌ها قرار گرفتند به گونه‌ای که ابتدا بلوک‌های ۴ تایی را به صورت زیر تهیه گردید: AABB, ABAB, ABBA, BBAA, BABA, BAAB سپس این بلوک‌ها به صورت تصادفی مرتب شده و افراد بر حسب A و B به دو گروه تخصیص یافتند؛ این کار پیوسته تکرار شد.

معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: بیماران تحت درمان با گلوکوکورتیکوئید نبوده، عفونت سیستمیک، هیپوتانسیون، کراتینین بالای ۲، نارسایی

بیماری‌های قلبی اصلی‌ترین علت مرگ و میر در دنیا هستند. با افزایش شهرنشینی در کشورهای در حال توسعه، شیوع عوامل خطر بیماری‌های ایسکمیک قلبی (IHD) به شدت در این کشورها رو به افزایش است و به نظر می‌رسد که این بیماری‌ها تا سال ۲۰۲۰، شایع‌ترین علت مرگ در دنیا باشند. مرگ و میر ناشی از انفارکتوس میوکارد (MI) در ماه اول پس از وقوع آن تقریباً ۳۰ درصد است. با توجه به شیوع بالای این بیماری‌ها و فراوانی مرگ و میر ناشی از آن توجه به درمان آن نیز حائز اهمیت است (۱).

درمان استاندارد برای MI، برقراری مجدد جریان خون از طریق حل لخته است. با برقراری مجدد جریان خون پس از انفارکتوس میوکارد (MI) به وسیله داروهای ترومبولیتیک و یا Primary percutaneous coronary intervention (PCI) و مداخلات درمانی مناسب، میزان مرگ و میر، ناتوانی و اندازه انفارکتوس به طور قابل ملاحظه‌ای کاهش می‌یابد (۲ و ۳). ولی در مورد تجویز محلول گلوکز انسولین پتاسیم (GIK)، با مکانیسم مداخله در متابولیسم میوکارد به منظور مقاومت بیشتر در برابر ایسکمی و تأخیر در بروز نکروز، اطلاعات متناقضی وجود دارد.

محلول GIK (متشکل از گلوکز، انسولین، پتاسیم و آب) اولین بار در دهه ۱۹۶۰ مورد توجه قرار گرفت. این محلول باعث افزایش گلوکز خون و افزایش ورود گلوکز به سلول ایسکمیک می‌شود تا سلول میوکارد اسیدهای چرب آزاد را کمتر مورد استفاده قرار می‌دهد. لذا اثرات مضر اسیدهای چرب آزاد کاهش یافته و باعث بهبود قابلیت انقباض بطنی می‌شود. همچنین پتاسیم داخل سلولی نیز افزایش می‌یابد. این اثرات می‌تواند آریتمی‌های تهدیدکننده حیات را کاهش داده و عملکرد عضله قلبی را بهبود بخشد و مرگ و میر را کمتر کند (۴). در متا آنالیزی که توسط فتح اوردوبادی و بت انجام شد، تجویز GIK

بطنی) است. مرگ قلبی به مرگی اطلاق می‌شد که در مورد آن علت قلبی را نتوان رد کرد. انفارکتوس مجدد به صورت عود درد یا ناراحتی شدید قفسه سینه تعریف می‌شود که بیشتر از ۳۰ دقیقه طول کشیده و با عود مجدد بالارفتن قطعه ST به میزان $mv/1$ در ۲ اشتقاق مجاور و عود بالارفتن کراتینین کیناز MB بالاتر از نرمال و یا ۵۰ درصد بیشتر از اولین پیک کراتینین کیناز MB همراه باشد (۱۱). منظور از تاقیکاردی بطنی و فیبریلاسیون بطنی، آریتمی خطرناک مطابق تعریف براون والد و همکاران بود (۱۲).

نتایج آزمایشات و داده‌ها با استفاده از پرسشنامه و توسط پزشک همکار جمع‌آوری شد و آریتمی‌ها در طی بستری توسط پزشک ثبت گردید.

آنالیز آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS.15 انجام شد. متغیرهای پیوسته به صورت میانگین \pm انحراف معیار بیان شد و برای مقایسه متغیرها از آزمون‌های تی، دقیق فیشر و اندازه‌گیری مکرر استفاده گردید. مقادیر P کمتر از ۰/۰۵ به عنوان سطح معناداری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

از مهر ماه ۱۳۸۷ لغایت تیرماه ۱۳۸۸، تعداد ۱۲۸ بیمار وارد مطالعه شدند که ۷۴ بیمار، شرایط ورود به مطالعه را دارا بودند و به طور تصادفی به دو گروه مورد (۳۵ نفر) و شاهد (۳۹ نفر) تقسیم شدند (اطلاعات ۲ نفر در گروه مورد کامل نشده بود). اطلاعات زمینه‌ای دو گروه نیز همگن بودند (جدول ۱).

کلیه بیماران استرپتوکیناز وریدی، هپارین، آسپیرین و کلوپیدوگرل دریافت نمودند. فاصله زمانی شروع درد قفسه سینه تا تجویز استرپتوکیناز در گروه مورد $2/25 \pm 3/93$ ساعت و در گروه شاهد $4/62 \pm 5/23$ ساعت بود ($P=0/16$).

میانگین حداکثر مقدار آنزیم کراتینین کیناز (CK) در گروه GIK، 1495 ± 2165 واحد بر لیتر در ۱۶ ساعت

احتقانی قلب و هموگلوبین کمتر از ۱۱ و تردید در مورد تشخیص در صورت برقراری معیار پس از اخذ مجوز از کمیته اخلاق در پژوهش‌های علوم پزشکی سبزوار، رضایت‌نامه کتبی از بیماران گرفته شد. تصادفی کردن و تجویز GIK فقط در مورد بیمارانی انجام گردید که درمان ترومبولیتیک در همان مرکز شروع شده بود. در این میان، بیمار، مشاور آمار و پرسشگر اطلاع نداشتند که بیمار جزو گروه مداخله است یا شاهد (سه سو کور). محلول GIK به صورت تجویز مداوم گلوکز ۲۵ درصد، ۵۰ واحد انسولین رگولار در لیتر و 80 mmol کلرید پتاسیم در لیتر با سرعت $1/5 \text{ ml/kg/hour}$ به بیماران داده شد. محلول فوق توسط پرستار بخش تهیه و همزمان با شروع درمان ترومبولیتیک ($1/5$ میلیون واحد استرپتوکیناز در عرض ۳۰ تا ۶۰ دقیقه) انفوزیون گردید. به گروه شاهد، یک لیتر سرم نرمال سالین با سرعت ۶۰ سی سی در ساعت به عنوان دارونما، علاوه بر درمان ترومبولیتیک تجویز شد. کلیه داروهای استاندارد درمان انفارکتوس میوکارد به هر دو گروه تجویز گردید.

نمونه خون بیماران در بدو ورود و پس از ۶، ۱۶ و ۲۴ ساعت جمع‌آوری گردید. در مورد هر بیمار، سطح آنزیم‌های قلبی CK (کراتینین کیناز) و CK-MB (کراتینین کیناز مخصوص عضله قلبی) در بدو ورود و ۱۶ و ۲۴ ساعت بعد بررسی شدند. سطح گلوکز خون و پتاسیم خون برحسب mg/dl در بدو ورود و ۶ ساعت بعد در کلیه بیماران بررسی شد. آزمایشات Cr, Na, CBC و BUN در همان ابتدای بستری بررسی شدند. در روز دوم بستری، FBS بیماران بررسی شد. نوار قلب در بدو ورود و یک ساعت پس از اتمام استرپتوکیناز گرفته شد. کلیه بیماران، ۷۲ ساعت پس از بستری تحت اکوکاردیوگرافی قرار گرفتند و برون ده قلبی آنان از طریق Long axis و از پنجره اپیکال محاسبه گردید.

منظور MACE، از مرگ قلبی، انفارکتوس مجدد و آریتمی خطرناک (فیبریلاسیون بطنی و یا تاقیکاردی

جدول ۱: متغیرهای زمینه‌ای بیماران شرکت‌کننده در مطالعه

متغیر	گروه‌ها	گروه GIK	گروه شاهد	p
سن (سال)		۶۰±۱۲	۵۷±۱۱	۰/۳
جنس:	مرد	۲۵	۲۶	۰/۴
	زن	۸	۱۳	
سیگاری		۱۵ (۴۵ درصد)	۱۷ (۴۴ درصد)	۰/۸۷
پرفشاری خون		۷ (۲۱ درصد)	۶ (۱۵ درصد)	۰/۵۲
سابقه بیماری کرونر		۱ (۳ درصد)	۳ (۸ درصد)	۰/۶۲
گلوکز خون (mg/dL)		۱۶۸±۸۳	۱۴۹±۶۱	۰/۲۵
محل انفارکتوس:	قدامی	۱۱ (۳۳/۳ درصد)	۱۴ (۳۶/۸ درصد)	۰/۵۵
	تحتانی	۱۲ (۳۶/۴ درصد)	۱۷ (۴۴/۷ درصد)	۰/۳۵
	سایر موارد (خلفی، لترال، ...)	۱۰ (۳۰/۳ درصد)	۷ (۱۸/۴ درصد)	۰/۴۷

فلجیت شدید (۶/۰۶ درصد) مشاهده شد. موردی از هیپر کالمی مشاهده نشد. سطح گلوکز خون در بدو ورود در گروه مورد ۱۶۸±۸۳ mg/dL و در گروه شاهد ۱۴۹±۶۱ mg/dL بود (P=۰/۲۵) در حالی که پس از ۶ ساعت، گلوکز خون در گروه GIK (۲۱۲±۱۳ mg/dL) از گروه شاهد (۱۴۲±۶۱ mg/dL) بیشتر بود (P=۰/۰۰۶).

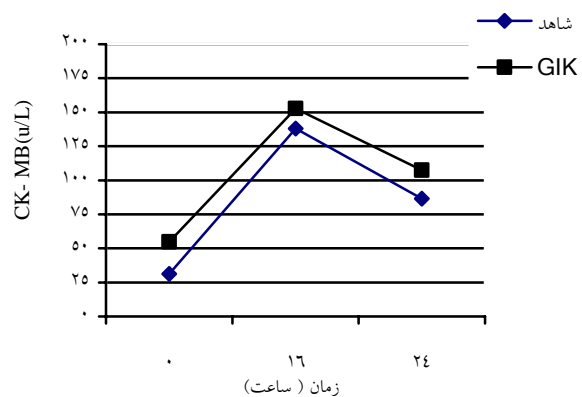
بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که درمان با GIK آثار کلینیکی و پاراکلینیکی مثبتی بر روی بیماران مبتلا به انفارکتوس میوکارد تحت درمان با استرپتوکیناز (STEMI) ندارد. به طوری که هیچ تأثیر مثبت و یا منفی بر روی سطح سرمی آنزیم‌های قلبی، میانگین کسر تخلیه‌ای بطن چپ، میزان مرگ و میر، انفارکتوس مجدد و آریتمی‌های خطرناک قلبی نداشت.

مطالعات قبلی در مورد اثرات GIK در بیماران مبتلا به انفارکتوس میوکارد متناقض هستند. متآنالیز انجام شده توسط فتح اوردوبادی و بت، تجویز GIK را سودمند دانسته است (۵) ولی مطالعاتی که در این متآنالیز بررسی شده، همگی قدیمی بوده و هیچ‌کدام از بیماران درمان ترومبولیتیک دریافت نکرده‌اند. بیشتر مطالعاتی که پس از این متآنالیز منتشر شده است، اثرات GIK را در یک مورد

بعد و در گروه شاهد، ۱۸۳۰±۱۵۲ U/L در ۱۶ ساعت پس از بستری بود. با استفاده از آزمون اندازه‌گیری مکرر، اختلاف قابل توجهی بین دو گروه از نظر سطح سرمی آنزیم‌های کراتینین کیناز (p=۰/۱۳) و کراتینین کیناز MB (p=۰/۳۰) در بدو ورود، ۱۶ و ۲۴ ساعت بعد و حداکثر مقدار آن‌ها وجود نداشت (نمودار ۱).

میانگین کسر تخلیه‌ای بطن چپ در گروه GIK، ۳۹ درصد و در گروه شاهد ۴۱ درصد بود که از نظر آماری اختلاف معناداری مشاهده نشد (P=۰/۳۴). در طی مدت بستری، بروز MACE در گروه GIK، ۳۰/۳ درصد و در گروه شاهد ۲۵/۶ درصد بود که در این مورد نیز اختلاف معنادار آماری مشاهده نگردید (P=۰/۶۶). عوارض سرم GIK در بیمار به صورت دو مورد



نمودار ۱: میزان CK-MB در دو گروه مورد مطالعه

خاص نشان داده‌اند. مطالعه ECLA نیز نشان داد که میزان مرگ و میر در گروهی از بیماران که تحت درمان با ترومبولیتیک قرار داشتند، کاهش یافته است (۱۳).

در مطالعه (GIPS-I) اثرات مفید GIK در بیماران مبتلا به انفارکتوس فاقد علائم نارسایی قلبی نشان داده شده است (۸). در حالی که در مطالعه GIPS-II این اثر ثابت نشده است (۹). در مطالعه CREATE-ECLA، نتایج درمان با GIK در گروهی که تحت درمان با PCI قرار گرفته بودند کمی بهتر از گروه شاهد بوده است (۶). در مطالعه دیگری که توسط رسول و همکاران در سال ۲۰۰۷ انجام شد، GIK تأثیری بر مرگ و میر ۱ ماه پس از انفارکتوس و ۱ سال پس از انفارکتوس نداشته است (۱۴). تنها مطالعه‌ای که تاکنون اثرات مثبت کلینیکی GIK را نشان داده است، مطالعه DIGAMI است (۱۵) که در آن بیماران مبتلا به هیپرگلیسمی ابتدا با کاهش سطح گلوکز خون مواجه شده و درمان GIK با مصرف طولانی مدت انسولین همراه بوده است. به عبارتی، کنترل دقیق گلوکز خون در این مطالعه ممکن است در نتایج مثبت آن تأثیرگذار بوده باشد.

در مطالعه دیگری که توسط وان در هرست و همکاران در سال ۲۰۰۵ انجام شده، الگو و حداکثر مقدار CK-MB در دو گروه GIK و شاهد تفاوتی نداشت (۱۶). همچنین کسر تخلیه‌ای بطن چپ که توسط اکوکاردیو-گرافی و نتریولوگرافی رادیونوکلئید، ۲/۷ - ۲/۵ روز پس از بستری شدن اندازه‌گیری شده بود، تفاوت آماری معناداری را نشان نداد (۱۶) و نتایج آن مشابه مطالعه حاضر بوده است. در مطالعه GIPS-II نیز سطح CK در دو گروه مشابه بوده است.

در مطالعه چادهری و همکاران در سال ۲۰۰۴ (۱۷) که میزان CK-MB در ۸ نوبت اندازه‌گیری شده بود، حداکثر مقدار آنزیم CK-MB در گروه GIK زودتر ایجاد شد که می‌تواند دلیل بر برقراری سریع‌تر جریان خون باشد و نیاز به تحقیق بیشتر در این زمینه احساس می‌شود.

دلایل متعددی برای مؤثر نبودن GIK در درمان بیماران مبتلا به انفارکتوس میوکارد وجود دارد. برخی معتقدند که اثرات مفید GIK به دلیل جابه‌جایی متابولیسم اسیدهای چرب آزاد میوکارد به سمت متابولیسم گلوکز است و این مسأله باعث مصرف کمتر اکسیژن و تولید محصولات سمی کمتری می‌شود (۱۸). به‌علاوه آسیب ناشی از برقراری مجدد جریان خون می‌تواند با محدود کردن آپوپتوز سلول‌های میوکارد پس از ایسکمی کاهش یابد. در شرایطی که برقراری مجدد جریان خون به میزان کافی توسط درمان ترومبولیتیک صورت گرفته است، GIK نقش محدودی در نجات سلول‌های میوکارد خواهد داشت. به نظر می‌رسد قبل از استفاده از درمان‌های برقراری مجدد جریان خون، GIK می‌توانست تا حدودی نکرور ایسکمیک را به تأخیر اندازد و باعث نجات سلول‌های میوکارد شود (۱۹). از طرفی باید به هیپرگلیسمی و هیپرکالمی حاصل از تجویز GIK نیز توجه داشت چرا که این عوارض می‌تواند اثرات سودمند GIK را تحت‌الشعاع قرار دهد.

مطالعات قبلی نشان داده‌اند که هیپرگلیسمی و هیپوگلیسمی با نتایج کوتاه مدت و بلند مدت بدی همراه بوده‌اند (۲۰-۲۳). از طرفی، درمان با انسولین باعث افزایش تجمع پلاکتی می‌شود (۲۴). این مسأله می‌تواند نتایج منفی را که برخی مطالعات از درمان با GIK گزارش نموده‌اند، توجیه کند (۱۴). بنابراین، فعلاً درمان با GIK در بیماران مبتلا به STEMI توصیه نمی‌شود. گرچه توجه بیشتری به سطح گلوکز خون برای پیشگیری از هیپرگلیسمی و هیپوگلیسمی و جلوگیری از اثرات مضر آنها ممکن است نقش GIK را مؤثرتر جلوه دهد و توصیه می‌شود مطالعات بعدی روی سطح گلوکز خون تمرکز نمایند. یکی از محدودیت‌های این پژوهش، نمونه‌گیری از یک مرکز است که قدرت تعمیم آن را محدود می‌سازد ولی می‌تواند به‌عنوان یک طرح اولیه برای اجرای یک طرح کشوری مورد استفاده قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

پرستاران بخش سی‌سی‌یو بیمارستان واسعی سبزوار، جناب آقای آذرشب، سرکار خانم پژمان و کلیه کسانی که ما را در انجام این پژوهش یاری نمودند، تشکر و قدردانی می‌گردد.

از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی سبزوار که هزینه انجام این طرح تحقیقاتی را متقبل شدند، سرکار خانم لادن نجار، عضو محترم هیأت علمی دانشگاه،

References

1. Elliott M. Antman / Andrew P. Selwyn/ Eugene Braunwald / Joseph Loscalzo Ischemic Heart Disease .In: Andrew P.selwyn EB. (Editors) Harrison's Principles of Internal Medicine.
2. Grines CL, Browne KF, Marco J, Rothbaum D, Stone GW, O'Keefe J, et al. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. The Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. The New England journal of medicine. 1993; 328(10): 673-9.
3. Zijlstra F, de Boer MJ, Hoorntje JC, Reiffers S, Reiber JH, Suryapranata H. A comparison of immediate coronary angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. The New England journal of medicine. 1993; 328(10): 680-4.
4. Hendrickson SC, St Louis JD, Lowe JE, Abdel-aleem S. Free fatty acid metabolism during myocardial ischemia and reperfusion. Molecular and cellular biochemistry. 1997; 166(1-2): 85-94.
5. Fath-Ordoubadi F, Beatt KJ. Glucose-insulin-potassium therapy for treatment of acute myocardial infarction: an overview of randomized placebo-controlled trials. Circulation. 1997; 96(4): 1152-6.
6. Mehta SR, Yusuf S, Diaz R, Zhu J, Pais P, Xavier D, et al. Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the CREATE-ECLA randomized controlled trial. Jama. 2005; 293(4): 437-46.
7. Malmberg K, Ryden L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. European heart journal. 2005; 26(7): 650-61.
8. van der Horst IC, Zijlstra F, van 't Hof AW, Doggen CJ, de Boer MJ, Suryapranata H, et al. Glucose-insulin-potassium infusion inpatients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: the glucose-insulin-potassium study: a randomized trial. Journal of the American College of Cardiology. 2003; 42(5):784-91.
9. Timmer JR, Svilaas T, Ottervanger JP, Henriques JP, Dambrink JH, van den Broek SA, et al. Glucose-insulin-potassium infusion in patients with acute myocardial infarction without signs of heart failure: the Glucose-Insulin-Potassium Study (GIPS)-II. Journal of the American College of Cardiology. 2006; 47(8): 1730-1.
10. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. European heart journal. 2008; 29(23): 2909-45.
11. Kushner FG, Hand M, Smith SC, Jr., King SB, 3rd, Anderson JL, Antman EM, et al. 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2009; 120(22): 2271-306.
12. Braunwald E, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia:Saunders-Elsevier 2008.
13. Diaz R, Paolasso EA, Piegas LS, Tajer CD, Moreno MG, Corvalan R, et al. Metabolic modulation of acute myocardial infarction. The ECLA (Estudios Cardiológicos Latinoamerica) Collaborative Group. Circulation. 1998; 98(21):2227-34.

14. Rasoul S, Ottervanger JP, Timmer JR, Svilaas T, Henriques JP, Dambrink JH, et al. One year outcomes after glucose-insulin-potassium in ST elevation myocardial infarction. The Glucose-insulin-potassium study II. *International journal of cardiology*. 2007; 122(1): 52-5.
15. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenstrom A, et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *Journal of the American College of Cardiology*. 1995;26(1): 57-65.
16. van der Horst IC, Ottervanger JP, van 't Hof AW, Reiffers S, Miedema K, Hoorntje JC, et al. The impact of glucose-insulin-potassium infusion in acute myocardial infarction on infarct size and left ventricular ejection fraction [ISRCTN56720616]. *BMC medicine*. 2005; 3: 9.
17. Chaudhuri A, Janicke D, Wilson MF, Tripathy D, Garg R, Bandyopadhyay A, et al. Anti-inflammatory and profibrinolytic effect of insulin in acute ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2004; 109(7): 849-54.
18. Apstein CS, Opie LH. A challenge to the metabolic approach to myocardial ischaemia. *European heart journal*. 2005; 26(10): 956-9.
19. Vanoverschelde JL, Janier MF, Bakke JE, Marshall DR, Bergmann SR. Rate of glycolysis during ischemia determines extent of ischemic injury and functional recovery after reperfusion. *The American journal of physiology*. 1994; 267(5 Pt 2): H1785-94.
20. Svensson AM, McGuire DK, Abrahamsson P, Dellborg M. Association between hyper- and hypoglycaemia and 2 year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. *European heart journal*. 2005; 26(13): 1255-61.
21. McGuire DK, Newby LK, Bhapkar MV, Moliterno DJ, Hochman JS, Klein WW, et al. Association of diabetes mellitus and glycemic control strategies with clinical outcomes after acute coronary syndromes. *American heart journal*. 2004 ; 147(2): 246-52.
22. Norhammar AM, Ryden L, Malmberg K. Admission plasma glucose. Independent risk factor for long-term prognosis after myocardial infarction even in nondiabetic patients. *Diabetes care*. 1999; 22(11): 1827-31.
23. Foo K, Cooper J, Deaner A, Knight C, Suliman A, Ranjadayalan K, et al. A single serum glucose measurement predicts adverse outcomes across the whole range of acute coronary syndromes. *Heart (British Cardiac Society)*. 2003; 89(5): 512-6.
24. Angiolillo DJ, Bernardo E, Ramirez C, Costa MA, Sabate M, Jimenez-Quevedo P, et al. Insulin therapy is associated with platelet dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus on dual oral antiplatelet treatment. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006; 48(2): 298-304.