مقاله تحقیقی

مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل
دوره سیزدهم، شمارهٔ ۶، آبان ۱۳۹۰، صفحه ۵۱-۴۵

بررسی اثرات محلول گلوکز، انسولین و پتاسیم (GIK) بر غلظت پروتئین C در انفارکتوس قلبی

مریم هاشمیان(MD)[1*]، علیرضا وکیلی(MD)[1]، آرش اکابری(MSc)[2]

۱- دانشگاه علوم پزشکی سبزوار
۲- گروه پزشکی اجتماعی دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی

دریافت: ۸۹/۹/۲ اصلاح: ۸۹/۹/۱۷ پذیرش: ۸۹/۱۱/۲۰

خلاصه

سابقه و هدف: با توجه به شیوع و مرگ و میر بالای ناشی از بیماریهای قلبی توجه به درمان آن اهمیت دارد. محلول گلوکز , انسولین, پتاسیم (GIK) به عنوان درمان کمکی در انفارکتوس میوکارد مطرح شده ولی اثرات آن مورد توافق نیست. از آنجاییکه سطح پروتئین C ارزش پیش آگهی دارد، در این تحقیق اثرات گلوکز، انسولین و پتاسیم بر سطح پروتئین C (CRP) در بیماران مبتلا به انفارکتوس بررسی شد.

مواد و روشها: این مطالعه کارآزمایی بالینی بر روی ۷۲ بیمار مبتلا به انفارکتوس همراه با بالارفتن قطعه ST مراجعه کننده به بیمارستان واسعی سبزوار انجام شد. بیماران به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. علاوه بر دریافت ترومبولیتیک به گروه مورد GIK با دوز بالا (۲۵٪ گلوکز، ۵۰ واحد انسولین در لیتر و ۸۰ میلی مول کلرید پتاسیم در لیتر) با سرعت ۱ ml/kg /hour و به گروه شاهد نرمال سالین به عنوان دارونما تجویز شد. سپس غلظت پروتئین التهابی C در بدو ورود و طی ۴۸ ساعت بررسی و مقایسه شد.

یافته ها: غلظت CRP در هر دو گروه نسبت به بدو ورود (گروه مورد= ۵/۹±۵/۶ و گروه شاهد= ۴/۳±۴/۰ میلیگرم بر لیتر p=۰/۳۵)، طی ۴۸ ساعت (گروه مورد= ۲/۲±۱۶/۸ و شاهد= ۳/۲±۱۵/۵میلیگرم برلیتر p=۰/۱۷) تقریبا ۳ برابر گردید. تفاوت غلظت CRP در گروه مورد و شاهد از نظر آماری معنی دار نبود (p=۰/۲۴). غلظت متوسط گلوکز پس از ۶ ساعت در گروه مورد(۱۳±۲۱۲ mg/dL) به طور معنی داری بیشتر از گروه شاهد(۴۶±۱۴۲ mg/dL) بود (p=۰/۰۰۶).

نتیجه گیری: نتایج مطالعه نشان داد که در مبتلایان به انفارکتوس میوکاردکه تحت درمان با استرپتوکیناز قرار می گیرند، درمان با گلوکزانسولین پتاسیم اثرات ضد التهابی ندارد.

واژه های کلیدی: گلوکز، انسولین، پتاسیم، انفارکتوس میوکارد، پروتئین C.

مقدمه

اثرات محلول گلوکز – انسولین – پتاسیم (Glucose Insulin Potassium, GIK) در درمان بیماران مبتلا به انفارکتوس میوکارد (STEMI) مورد توافق نظر نیست. Fath-Ordoubadi و همکارانش یک مطالعه متاآنالیز در مورد درمان با GIK انجام دادند و نشان دادند که درمان با GIK می تواند مرگ و میر بیمارستانی را کاهش دهد. (۱). مطالعه گلوکز انسولین – پتاسیم I) I – Glucose Insulin Potassium Study, GIPS) نشان داد که GIK میزان مرگ و میر را در کل جمعیت کاهش نمی دهد ولی در بیماران مبتلا به STEMI که علائمی از نارسایی قلبی ندارند، باعث کاهش مرگ و میر می شود (۲). اما مطالعه گلوکز – انسولین – پتاسیم II (GIPS – II) که بر روی بیماران بدون نارسایی قلبی انجام شد، این یافته را اثبات نکرد (۳). در مطالعات کریت اکلاودیگامی ۲ اثر مفیدی از GIK دیده نشد (۵و۴). در مطالعه ای که توسط Rasoul انجام شد GIK تاثیری بر مرگ و میر ۱ ماه پس از انفارکتوس و ۱سال پس از انفارکتوس نداشته است (۶). در حالیکه در مطالعات حیوانی، انسولین باعث کاهش اندازه بافت انفارکته شده است (۷). با توجه به اینکه تا سال ۲۰۲۰ شایعترین علت مرگ در دنیا بیماریهای ایسکمیک قلبی پیش بینی شده است (۸). اگر GIK بتواند باعث کاهش مرگ و میر شود جان

▣ این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی به شماره ۳۸۶۰۱۰۱۱۸ دانشگاه علوم پزشکی سبزوار می باشد.

* مسئول مقاله:
آدرس: سبزوار، کیلومتر ۵ جاده تهران، دانشکده پزشکی، تلفن: ۰۵۷۱-۴۴۴۶۰۷۰
e-mail: hashemian3@yahoo.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1390.13.6.6.5]

هزاران نفر را در سال نجات خواهد داد. بنابراین نیاز به تحقیق بیشتر در این زمینه احساس می شود تا وضعیت این درمان ساده هر چه سریعتر مشخص شود و شاهد تاخیر استفاده از آن مثل استرپتوکیناز که سه دهه پس از معرفی به عنوان درمان به صورت پروتکل درمانی درآمد، نباشیم. از طرفی نشان داده شده که پروتئین التهابیC (C-Reactive Protein, CRP)، به عنوان یک بیانگر التهاب در سندرمهای کرونری، ارزش پروگنوستیک دارد (۱۲-۹) و اثرات ترومبولیتیک با کاهش در میزان بالا رفتن CRP همراه است (۱۴و۱۳)، میزان CRP بالا پس از انفارکتوس میوکارد باعث توسعه بافت انفارکته می شود (۱۴و۱۳و۹). اثرات بتابلوکرها (۱۵) و abciximab همراه با کاهش در میزان CRP است (۱۶). CRP بالا در موش های صحرایی که در آنها انفارکتوس میوکارد ایجاد کرده اند، باعث گسترش اندازه بافت انفارکته شده است (۱۷).

ولی اثرات محلول GIK با دوز بالا بر سطح CRP سرم در بیماران مبتلا به انفارکتوس میوکارد همراه با بالا رفتن قطعهST (STEMI) تاکنون بررسی نشده است. لذا این تحقیق با هدف بررسی اثرات ضد التهابی GIK از طریق بررسی سطح CRP سرم در بیماران مبتلا به STEMI که تحت درمان با استرپتوکیناز قرار گرفته اند، انجام شده است.

مواد و روشها

این مطالعه کارآزمایی بالینی سه سوکور طی یکسال بر روی کلیه بیماران مراجعه کننده به مرکز آموزشی پژوهشی درمانی واسعی شهر سبزوار که علائم ابتلا به انفارکتوس میوکارد را به مدت حداقل ۲۰ دقیقه داشتند و از شروع علائم آنها کمتر از ۱۲ ساعت گذشته بود و همچنین در (Electro Cardio Gram, ECG) قطعه ST بیش از ۱ میلی متر در حداقل ۲ اشتقاق مجاور بالا رفته بود (۱۹و۱۸)، انجام شد. بیماران تحت درمان با گلوکوکورتیکوئید و عفونت سیستمیک، هیپوتانسیون، کراتینین>۲، بیماران با سابقه نارسایی احتقانی قلب و یا دارای علائم ابتلا به نارسایی در هنگام ورود و هموگلوبین کمتر از ۱۱ و تردید در مورد تشخیص وارد مطالعه نشدند.

پس از ثبت کارآزمایی بالینی به شماره IRCT=۱۳۸۸۰۴۳۰۲۲۱۰ N1 و کسب رضایت نامه کتبی از بیمار (مورد تاییدکمیته اخلاق دانشگاه) افراد به صورت تصادفی به دو گروه مداخله و شاهد تقسیم شدند. جهت تصادفی سازی از روش تخصیص تصادفی بلوکی (Block Randomization) استفاده شد. در این میان بیمار و مشاور آماری و پرسشگر اطلاع نداشتند که بیمار جزو گروه مداخله است یا شاهد (سه سو کور). تصادفی کردن و تجویز GIK فقط در مورد بیمارانی انجام گردید که درمان ترومبولیتیک در همان مرکز شروع شده بود. از آنجا که امکان Primary percutaneus coronary intervention(PCI) در مرکز وجود نداشت کلیه بیماران دارای اندیکاسیون ترومبولیتیک تراپی, تحت درمان با استرپتوکیناز قرار گرفتند. حجم نمونه با توان ۸۰٪ و آلفای ۵٪ برابر با ۳۵ نفر در هر گروه بدست آمد.

GIK به صورت تجویز مداوم گلوکز ۲۵٪، ۵۰ واحد انسولین رگولار در لیتر و ۸۰ mmol کلرید پتاسیم در لیتر با سرعت ml/kg/hour ۱ به بیماران داده شد. محلول فوق توسط پرستار بخش تهیه و همزمان با شروع درمان ترومبولیتیک (۱/۵ میلیون واحد استرپتوکیناز در عرض ۶۰-۳۰ دقیقه) انفوزیون گردید. به گروه شاهد یک لیتر سرم نرمال سالین با سرعت ۶۰ سی سی در ساعت به عنوان دارو نما، علاوه بر درمان ترومبولیتیک تجویز شد. کلیه بیماران در هنگام دریافت سرم توسط پزشک مقیم سی سی یو با کنترل سمع ریه مانیتور شدند. کلیه داروهای استاندارد درمان انفارکتوس میوکارد به هر دو گروه تجویز گردید. نمونه خون بیماران در بدو ورود و پس از ۶، ۱۶، ۲۴و ۴۸ ساعت گرفته شد. برای بررسی میزان CRP با حساسیت بالا (high sensitivity CRP) از کیت الایزا استفاده شد (حداقل سطح قابل تشخیص ۰/۳۵ng/ml، با ضریب تغییرات بین گروهها (CV)، ۳ تا ۷ درصد و ضریب تغییرات داخل گروهها کمتر از ۵٪) در هر بیمار سطح آنزیمهای کراتینین کیناز (Creatinin Kinase, CK) و کراتینین کیناز MB در بدو ورود و ۱۶ و ۲۴ ساعت بعد اندازه گیری شد. در همه بیماران غلظت پلاسمایی گلوکز و پتاسیم قبل از شروع درمان و ۶ ساعت پس از آن اندازه گیری شد که از روش مشابه دیگر مطالعات استفاده شد (۲۱و۲۰). برای مقایسه متغیرها از آزمونهای Repeated Measurement, T test, Fisher's exact Test، استفاده و p<۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

نمونه خون دو بیمار از ۷۴ بیمار در گروه GIK ارسال نشده بود. لذا ۷۲ بیمار وارد مطالعه شدند. تفاوت قابل ملاحظه ای بین دو گروه از نظر اطلاعات دموگرافیک، سابقه ابتلا به بیماری، محل انفارکتوس و طبقه بندی کلیپ وجود نداشت (جدول ۱). فاصله زمانی شروع درد قفسه سینه تا تجویز استرپتوکیناز در گروه مورد ۳/۹۳±۲/۲۵ ساعت و در گروه شاهد۵/۲۳±۴/۶۲ ساعت بود (p=۰/۱۶). غلظتCRP سرم در بدو ورود، پس از ۶ ساعت، ۲۴ ساعت و ۴۸ ساعت اندازه گیری شد و بیانگر افزایش آن در طی ۴۸ ساعت در هر دو گروه بود (نمودار ۱). افزایش مطلق غلظتCRP در دو گروه GIK و کنترل تفاوت قابل ملاحظه ای نداشت (p=۰/۲۴).

جدول۱. وضعیت متغیرهای زمینه ای ۷۲ بیمار شرکت کننده در کارازمایی بالینی اثرات گلوکز انسولین پتاسیم بر پروتئین c به تفکیک دو گروه

متغیر	گروهGIK (۳۳ نفر)	گروه شاهد (۳۹ نفر)	p
سن,سال	۶۰±۱۲	۵۷±۱۱	۰/۳
جنس,مرد/زن,تعداد	۸/۲۵	۱۳/۲۶	۰/۴
سیگاری,تعداد(٪)	(۴۵)۱۵	(۴۴)۱۷	۰/۸۷
پرفشاری خون,تعداد(٪)	(۲۱)۷	(۱۵)۶	۰/۵۲
دیابت,تعداد(٪)	(۲۴)۸	(۱۵)۶	۰/۳۴
سابقه بیماری کرونر,تعداد(٪)	(۳)۱	(۸)۳	۰/۶۲
گلوکزخون,mg/dL	۱۶۸±۸۳	۱۴۹±۶۱	۰/۲۵
محل انفارکتوس,تعداد(٪)			
قدامی	(۳۳/۳)۱۱	(۳۶/۸)۱۴	۰/۵۵
تحتانی	(۳۶/۴)۱۲	(۴۴/۷)۱۷	۰/۳۵
سایرموارد(خلفی,لترال,...)	(۳۰/۳)۱۰	(۱۸/۴)۷	۰/۴۷

[DOR: 20.1001.1.15614107.1390.13.6.6.5]

میانگین حداکثر مقدار آنزیم کراتینین کیناز (CK) در گروه GIK، ۱۴۹۵±۲۱۶۵ واحد بر لیتر و در گروه شاهد ۱ ۵۲۴±۱۸۳۰ واحد بر لیتر در ۱۶ ساعت پس از بستری بود. اختلاف قابل توجهی بین دو گروه از نظر سطح سرمی آنزیم کراتینین کیناز در بدو ورود (مورد=۱۳۳±۶۰۰ و شاهد=۴۰۷ ±۲۷۰ واحد بر لیتر, p=۰/۳۵) ۱۶ساعت بعد (مورد= ۱۴۹±۲۱۶۵ و شاهد=۱۵۲±۱۸۳۰ واحد برلیتر p=۰/۶۱) و ۲۴ ساعت بعد (مورد=۱۲۴±۱۶۳۰ و شاهد=۱۲۷±۱۲۶۸ واحد بر لیتر p=۰/۴۶) و حداکثر مقدار آنها وجود نداشت. عوارض سرم GIK در بیماران به صورت دو مورد فلبیت شدید (۶/۰۶٪) مشاهده شد. موردی از هیپرکالمی مشاهده نشد. سطح گلوکز خون در بدو ورود در گروه مورد ۱۶۸±۸۳mg/dL و در گروه شاهد ۶۱±۱۴۹ mg/dL بود (p=۰/۲۵) در حالیکه پس از ۶ ساعت گلوکز خون در گروه GIK (۱۳±۲۱۲ mg/dL) به طور معنی داری از گروه شاهد(۴۶±۱۴۲ mg/dL) بیشتر بود (p=۰/۰۰۶).



نمودار ۱. غلظتهایCRP به تفکیک دو گروه در۷۲ بیمار شرکت کننده در کارازمایی بالینی اثرات گلوکز انسولین پتاسیم برCRP در انفارکتوس میوکارد

بحث و نتیجه گیری

مطالعه ما نشان داد که پس از انفارکتوس میوکارد، غلظت سرمی CRP بالا می رود و التهاب سیستمیک تشدید می شود. بر اساس یافته های این تحقیق، درمان باGIK اثرات ضد التهابی ندارد که مطابق با یافته های مطالعات بزرگی چون CREATE-ECLA و DIGAMI-II است که GIK بدون تاثیر بوده است (۵ و ۴). البته در این مطالعات اثرات GIK بر مرگ و میر بررسی شده است. ولی با توجه به ارزش تایید شدهCRP در پیش آگهی بیماران می توان نتیجه گرفت مطالعه ما نتایج این دو مطالعه را تایید می کند. Fath-Drdoubadi و همکارانش در یک مطالعه متا آنالیز نشان دادند که درمان با GIK می تواند مرگ و میر بیمارستانی را کاهش دهد (۱). ولی مطالعاتی که در این متا آنالیز مورد بررسی قرار گرفته مربوط به دوران قبل از ترومبولیتیک بوده است. گرچه قبل از دوره درمان با ترومبولیتیک درمان با GIK می توانست نکروز ایسکمیک را تاحدودی به تاخیر بیندازد، اما اکنون که درمان حل لخته اثبات شده است درمان با GIK نقش کمتری دارد و می تواند توجیه کننده اختلاف مطالعه ما و نتایج مطالعه Fath-Ordondadi باشد.

Chaudhuri و همکارانش نشان دادند که در بیماران مبتلا به STEMI که تحت درمان با رتپلاز قرار گرفته اند، تجویز GIK با دوز کم، باعث کاهش سطح سرمی CRP و آمیلوئیدA و تعدیل افزایش فعال کننده پلاسمینوژن ۱ می شود و نتیجه گرفتند که GIK اثرات ضد التهابی و پروفیبرینولیتیک دارد (۲۱). گرچه مطالعه به صورت باز بوده است، از طرفی آنها سطح گلوکز خون را بین ۱۲۰– ۸۰ میلی گرم بر دسی لیتر حفظ کرده اند، در حالیکه در مطالعه ما کنترل شدید سطح گلوکز خون صورت نگرفته بود. به طوریکه متوسط سطح گلوکز پس از ۶ ساعت در گروه GIK به طور قابل ملاحظه ای از گروه شاهد بیشتر بود. بنابراین اثرات التهابی گلوکز می تواند اثرات ضد التهابی انسولین را بپوشاند و می تواند علت اختلاف در مطالعه ما و مطالعه Chadhuri باشد. همچنین دوز مورد استفاده در این دو مطالعه متفاوت بوده است و علت اختلاف در مطالعات مختلف می تواند تفاوت در دوز مصرفی باشد و نیاز به تحقیق بیشتر در زمینه یافتن دوز مناسب احساس می شود.

البته در مطالعه ای که در ترکیه توسط Krljanac انجام شد و GIK با دوز بالا علاوه بر درمان ترومبولیتیک تجویز شد، نشان داده شده که میزان مرگ قلبی، انفارکتوس مجدد، فیبریلاسیون بطنی و تاکیکاردی بطنی و نارسایی شدید قلبی پس از یک ماه و یک سال در گروه GIK کمتر بوده است (۲۲). در این مطالعه به اثرات درمان بر سطح گلوکز اشاره نشده است و ممکن است علت اختلاف، کنترل دقیق قند خون باشد. از طرفی نباید تاثیر مناطق مختلف مطالعه و نژاد های مختلف را از نظر دور داشت.

برخی مطالعات نشان داده اند که GIK سطح اسید های چرب آزاد را کاهش می دهد و باعث تحریک گلیکولیز می شود. بنابراین سلول ایسکمیک نیاز کمتری به اکسیژن دارد و محصولات واسطه ای سمی کمتری از متابولیسم اسیدهای چرب تولید می شود (۲۵–۲۳). به هر حال، در شرایطی که درمان با ترومبولیتیک می تواند به خوبی باعث نجات میوکارد ایسکمیک شود ، درمان با GIK ارزش کمتری پیدا می کند. به علاوه، ما باید به عوارض درمان با GIK مثل هیپرگلیسمی و هیپرکالمی نیز توجه کنیم. این عوارض می تواند اثرات سودمند GIK را تحت الشعاع قرار دهد. مطالعات قبلی نشان داده اند که هیپرگلیسمی و هیپوگلیسمی با نتایج کوتاه مدت و بلند مدت بدی همراه بوده اند (۳۱–۲۶).

Marfella و همکارانش نشان دادند که کنترل دقیق گلوکز خون با کاهش التهاب و استرس اکسیداتیو باعث کاهش آپوپتوز وکاهش remodeling در بیماران مبتلا به انفارکتوس حاد میوکارد می گردد. بنابراین هیپرگلیسمی ناشی از درمان با گلوکز انسولین پتاسیم اثرات مفید آنرا تحت الشعاع قرار می دهد (۳۲). سطح بالایCRP بدو ورود در مطالعه ما نشان می دهد که بیماران خیلی دیر به بیمارستان مراجعه کرده اند و می تواند باعث مخفی شدن اثرات مفید GIK شود. در نهایت، در بیماران مبتلا به STEMI علی رغم درمان با ترومبولیتیک، ضد لخته و GIK سطح فاکتورهای التهابی افزایش می یابد. بنابراین، فعلاً درمان با GIK با دوز بالا در بیماران مبتلا به STEMI توصیه نمی شود. گرچه توجه بیشتری به سطح گلوکز خون برای پیشگیری از هیپرگلیسمی و هیپوگلیسمی و جلوگیری از اثرات مضر آنها ممکن است نقش GIK را موثرتر جلوه دهد، توصیه می شود مطالعات بعدی با تعداد نمونه بیشتر، روی سطح گلوکز خون و دوز مصرفی تمرکز نمایند.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1390.13.6.6.5]

تقدیر و تشکر

بدین وسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی سبزوار کـه هزینه انجام این طرح تحقیقاتی را متقبل شدند، کلیه پرستاران بخش سی سی یو بیمارستان واسعی سبزوار و آقای آذرشب و خانم پژمان و کلیه کسانی که مـا را در انجام این پژوهش یاری نمودند، تشکر و قدردانی می گردد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1390.13.6.6.5]

Effect of Glucose–Insulin–Potassium on Plasma Concentrations of C - Reactive Protein in Acute Myocardial Infarction

M. Hashemian (MD) [1*], A.R. Vakili (MD) [1], A. Akaberi (MSc) [2]

1.Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, Iran
2.Department of Social Medicine, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnord, Iran

J Babol Univ Med Sci; 13(6); Nov 2011
Received: Nov 23rd 2010, Revised: Dec 8th 2010, Accepted: Feb 9th 2011.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: According to high prevalence and mortality of ischemic heart disease, mention to treatment is important. Glucose–insulin–potassium (GIK) as an adjunctive treatment of ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) has been suggested but its effects are controversial. Whereas C-reactive protein (CRP) has prognostic value, we aimed to evaluate the effect of GIK on Plasma concentrations of C-reactive protein in STEMI patients.

METHODS: This randomized clinical trial enrolled 72 patients who had STEMI that were referred to Vaseie hospital of Sabzevar, Iran. Patients were categorized to two groups by block randomization and were treated with a high dose of GIK (25% glucose, 50 IU of soluble insulin per liter, and 80 m mol of potassium chloride per liter at 1 ml/kg/hour) (GIK group) or normal saline (control group) as adjunct to thrombolytic therapy. We analyzed Plasma concentrations of high-sensitivity C-reactive protein (CRP) at baseline and sequentially for 48 hours.

FINDINGS: Baseline CRP(GIK=5.6±5.9,control=4.0±4.3mg/L, p=0.35) were significantly increased to 3-fold at 48 hours in each group (GIK=16.8±2.2, control=15.5±3.2mg/L, p=0.17). There was no difference in plasma concentrations of CRP between GIK and control patients (p=0.24). Mean glucose level over 6 hours was higher in GIK group (212±13 mg/dL) than control group (142±46 mg/dL, p=0.006).

CONCLUSION: In patients with acute myocardial infarction treated with streptokinase, glucose-insulin-potassium therapy offers no anti-inflammatory effect.

KEY WORDS: *Glucose, Insulin, Potassium, Myocardial infarction, C-reactive protein.*

[*]**Corresponding Author;**
Address: Medical School, Tehran Road, Sabzevar, Iran
Tel: +98 571 4446070
E-mail: hashemian3@yahoo.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1390.13.6.6.5]

References

1. Fath-Ordoubadi F, Beatt KJ. Glucose-insulin-potassium therapy for treatment of acute myocardial infarction: an overview of randomized placebo-controlled trials. Circulation 1997;19;96(4):1152-6.

2. van der Horst IC, Zijlstra F, van 't Hof AW, et al. Glucose-insulin-potassium infusion inpatients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: the glucose-insulin-potassium study: a randomized trial. J Am Coll Cardiol 2003;42(5):784-91.

3. Timmer JR, Svilaas T, Ottervanger JP, et al. Glucose-insulin-potassium infusion in patients with acute myocardial infarction without signs of heart failure: the Glucose-Insulin-Potassium Study (GIPS)-II. J Am Coll Cardiol 2006;47(8):1730-1.

4. Mehta SR, Yusuf S, Diaz R, 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.

5. Malmberg K, Ryden L, Wedel H, 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. Eur Heart J 2005;26(7):650-61.

6. Rasoul S, Ottervanger JP, Timmer JR, et al. One year outcomes after glucose-insulin-potassium in ST elevation myocardial infarction. The Glucose-insulin-potassium study II. Int J Cardiol 2007;122(1):52-5.

7. Shamir R, Shehadeh N, Rosenblat M, et al. Oral insulin supplementation attenuates atherosclerosis progression in apolipoprotein E-deficient mice. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003;23(1):104-10.

8. Elliot M, Andrew P, Braunwald E, et al. Ischemic heart disease. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, et al. Harrison's principles of internal medicine, 17th ed. New York, McGraw-Hill Co 2008; p: 1514.

9. Anzai T, Yoshikawa T, Shiraki H, et al. C-reactive protein as a predictor of infarct expansion and cardiac rupture after a first Q-wave acute myocardial infarction. Circulation 1997;96(3):778-84.

10. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. Thrombolysis in myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1998;31(7):1460-5.

11. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. N Engl J Med 1994;331(7):417-24.

12. Pietila K, Harmoinen A, Hermens W, Simoons ML, Van de Werf F, Verstraete M. Serum C-reactive protein and infarct size in myocardial infarct patients with a closed versus an open infarct-related coronary artery after thrombolytic therapy. Eur Heart J 1993;14(7):915-9.

13. Andreotti F, Hackett DR, Haider AW, et al. Von Willebrand factor, plasminogen activator inhibitor-1 and C-reactive protein are markers of thrombolytic efficacy in acute myocardial infarction. Thromb Haemost 1992;68(6):678-82.

14. Pietila KO, Harmoinen AP, Jokiniitty J, Pasternack AI. Serum C-reactive protein concentration in acute myocardial infarction and its relationship to mortality during 24 months of follow-up in patients under thrombolytic treatment. Eur Heart J 1996;17(9):1345-9.

15. Anzai T, Yoshikawa T, Takahashi T, et al. Early use of beta-blockers is associated with attenuation of serum C-reactive protein elevation and favorable short-term prognosis after acute myocardial infarction. Cardiology 2003;99(1):47-53.

16. de Lemos JA, Antman EM, Gibson CM, et al. Abciximab improves both epicardial flow and myocardial reperfusion in ST-elevation myocardial infarction. Observations from the TIMI 14 trial. Circulation 2000;101(3):239-43.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1390.13.6.6.5]

17. Griselli M, Herbert J, Hutchinson WL, et al. C-reactive protein and complement are important mediators of tissue damage in acute myocardial infarction. J Exp Med 1999;190(12):1733-40.
18. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, 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. Eur Heart J 2008;29(23):2909-45.
19. Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr, 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.
20. Lincoff AM, Kereiakes DJ, Mascelli MA, et al. Abciximab suppresses the rise in levels of circulating inflammatory markers after percutaneous coronary revascularization. Circulation 2001;104(2):163-7.
21. Chaudhuri A, Janicke D, Wilson MF, et al. Anti-inflammatory and profibrinolytic effect of insulin in acute ST-segment-elevation myocardial infarction. Circulation 2004;109(7):849-54.
22. Krljanac G, Vasiljevic Z, Radovanovic M, et al. Effect of glucose-insulin-potassium infusion on ST-elevation myocardial infarction in patients with thrombolytic therapy. Am J Cardiol 2005;96(8):1053-8.
23. Apstein CS, Opie LH. A challenge to the metabolic approach to myocardial ischaemia. Eur Heart J 2005; 26(10):956-9.
24. Chaudhuri A, Janicke D, Wilson MF, et al. Effect of modified glucose-insulin-potassium on free fatty acids, matrix metalloproteinase, and myoglobin in ST-elevation myocardial infarction. Am J Cardiol 2007;100(11):1614-18.
25. 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. Am J Physiol 1994;267(5 Pt 2):H1785-94.
26. 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. Eur Heart J 2005;26(13):1255-61.
27. McGuire DK, Newby LK, Bhapkar MV, et al. Association of diabetes mellitus and glycemic control strategies with clinical outcomes after acute coronary syndromes. Am Heart J 2004;147(2):246-52.
28. 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.
29. Foo K, Cooper J, Deaner A, et al. A single serum glucose measurement predicts adverse outcomes across the whole range of acute coronary syndromes. Heart 2003;89(5):512-6.
30. Ceriello A, Zarich SW, Testa R. Lowering glucose to prevent adverse cardiovascular outcomes in a critical care setting. J Am Coll Cardiol 2009;53(16) 3;53(5):S9-13.
31. Dandona P, Chaudhuri A, Ghanim H. Acute myocardial infarction, hyperglycemia, and insulin. J Am Coll Cardiol 2009;53(16):1437-9.
32. Marfella R, Di Filippo C, Portoghese M, et al. Tight glycemic control reduces heart inflammation and remodeling during acute myocardial infarction in hyperglycemic patients. J Am Coll Cardiol 2009;53(16):1425-36.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1390.13.6.6.5]