

Κλινική Έρευνα

Η Προγνωστική Σημασία της Γλυκόζης Αίματος Εισαγωγής στο Οξύ Έμφραγμα του Μυοκαρδίου

ΙΩΑΝΝΗΣ Α. ΒΟΓΙΑΤΖΗΣ, ΙΩΑΝΝΗΣ Μ. ΒΟΓΙΑΤΖΗΣ, ΧΡΗΣΤΟΣ ΜΗΤΡΟΥΛΑΣ, ΜΕΛΑΝΙΑ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΙΔΟΥ, ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ ΣΑΧΠΕΚΙΔΗΣ, ΑΝΘΗ ΚΑΝΑΥΛΗ*, ΟΛΓΑ ΣΥΜΕΩΝΙΔΟΥ, ΑΝΔΡΕΑΣ ΣΙΔΗΡΟΠΟΥΛΟΣ

Καρδιολογικό Τμήμα, Νοσοκομείο Βέροιας, *Βιοπαθολόγος

Λέξεις ευρετηρίου:
Οξύ Έμφραγμα
Μυοκαρδίου,
Υπεργλυκαιμία,
Σακχαρώδης
Διαβήτης,
Θνητότητα,
Επιπλοκές.

Ημερ. παραλαβής
εργασίας:
12 Οκτωβρίου 2006
Ημερ. αποδοχής:
8 Ιανουαρίου 2007

Διεύθυνση
Επικοινωνίας:
Ιωάννης Βογιατζής

Στοιγιαννάκη 3α,
Πανόραμα 552 36
Θεσσαλονίκη
e-mail:
ivogia@otenet.gr

Εισαγωγή: Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι γνωστός παράγοντας κινδύνου της στεφανιαίας νόσου. Πολλοί ασθενείς, με ή χωρίς γνωστό σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ), στην οξεία φάση του εμφράγματος, παρουσιάζουν υπεργλυκαιμία (σάκχαρο αίματος > 198 mg%).

Σκοπός της εργασίας είναι η μελέτη της προγνωστικής αξίας της υπεργλυκαιμίας, τη στιγμή της εισαγωγής, σε ασθενείς με Οξύ Έμφραγμα του Μυοκαρδίου (ΟΕΜ).

Υλικό και Μέθοδοι: Μελετήθηκαν 674 ασθενείς (506 άνδρες – 168 γυναίκες, μέσης ηλικίας $64,58 \pm 12,38$) που νοσηλεύθηκαν με ΟΕΜ, σε διάστημα 3 χρόνων. Οι ασθενείς κατατάχθηκαν ανάλογα με την ύπαρξη ιστορικού σακχαρώδη διαβήτη και την τιμή του σακχάρου αίματος τη στιγμή της εισαγωγής. Εκτιμήθηκαν τα επιδημιολογικά, κλινικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά τους, η θνητότητα και η ύπαρξη επιπλοκών κατά τη διάρκεια της νοσηλείας και 12 μήνες αργότερα.

Αποτελέσματα: Η υπεργλυκαιμία αποτέλεσε ανεξάρτητο παράγοντα θνητότητας στους 12 μήνες παρακολούθησης των ασθενών με ΟΕΜ (16,32% έναντι 7,12% / $p=0,0263$ – OR=5,2), ενώ στην οξεία φάση αποτέλεσε ισχυρό προγνωστικό παράγοντα εμφάνισης καρδιογενούς shock ($p=0,03$ - OR=5,3). Σε ασθενείς χωρίς ιστορικό ΣΔ ($n=525$, 348 άνδρες – 177 γυναίκες, μέσης ηλικίας $65,81 \pm 12,2$ ετών) το σάκχαρο μετρήθηκε < 198 mg% σε 441 (84%) (Ομάδα Α), ενώ υπεργλυκαιμία εμφάνισαν 84 ασθενείς (16%) (Ομάδα Β). Σε ασθενείς με ιστορικό ΣΔ ($n=233$, 154 άνδρες – 79 γυναίκες, μέσης ηλικίας $68,64 \pm 9,16$ ετών) υπεργλυκαιμία εμφάνισαν 185 ασθενείς (79,4%) (Ομάδα Γ), ενώ οι υπόλοιποι 48 (20,6%) είχαν φυσιολογική γλυκόζη αίματος (Ομάδα Δ). Η θνητότητα και οι επιπλοκές στους 12 μήνες ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στους ασθενείς της ομάδας Γ έναντι αυτών της ομάδας Α (9,6% έναντι 3,3% / $p=0,03$ και 65,9% έναντι 34,1% / $p=0,04$). Επίσης, στους ασθενείς της ομάδας Β καταγράφηκε σημαντικά μεγαλύτερη θνητότητα και αριθμός επιπλοκών στους 12 μήνες παρακολούθησης έναντι αυτών της ομάδας Α (6,7% έναντι 3,3% / $p=0,03$ και 50,7% έναντι 34,1% / $p=0,04$).

Συμπέρασμα: Η υπεργλυκαιμία συνδυάζεται με κακή πρόγνωση των ασθενών με ΟΕΜ, στους 12 μήνες παρακολούθησης, ακόμη και σε αυτούς που δεν έχουν γνωστό ιστορικό ΣΔ. Επομένως απαιτείται επιθετική αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας στην οξεία φάση του ΟΕΜ, αλλά και πιο σθεναρή στρατηγική για πρωιμότερη διάγνωση του ΣΔ.

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) είναι ένας καθιερωμένος, σημαντικός καρδιαγγειακός παράγοντας κινδύνου που συνδέεται με την αυξανόμενη επικράτηση της Στεφανιαίας Νόσου (ΣΝ). Οι συχνότερες καρδιαγγειακές επιπλοκές που παρατηρούνται σε διαβητι-

κούς είναι το έμφραγμα του μυοκαρδίου και η Συμφορητική Καρδιακή Ανεπάρκεια (ΣΚΑ).¹ Η διαφορά στη θνητότητα και νοσηρότητα μεταξύ διαβητικών και μη ασθενών παραμένει, παρά την ελάττωση στην ολική θνητότητα και νοσηρότητα που έχει επιτευχθεί με τη χρήση νέων थे-

ραπτευτικών μεθόδων σε περιπτώσεις οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου.^{2,3}

Ασθενείς με ή χωρίς προηγούμενο ιστορικό του ΣΔ μπορούν να παρουσιάσουν υπεργλυκαιμία κατά τη διάρκεια οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου. Το έμφραγμα προκαλεί δραματική αύξηση στον αδρενεργικό τόνο, ο οποίος διεγείρει τη λιπόλυση και αυξάνει τα επίπεδα των ελεύθερων λιπαρών οξέων. Πολλαπλοί ορμονικοί μηχανισμοί συμμετέχουν στην ελάττωση της ευαισθησίας της ινσουλίνης και της χρησιμοποίησης της γλυκόζης κατά τη διάρκεια της οξείας μυοκαρδιακής ισχαιμίας. Αυτό είναι έκδηλο στο διαβητικό ασθενή, κυρίως διότι ήδη έχει μία περιορισμένη ικανότητα έκκρισης ινσουλίνης και χρησιμοποίησης του σακχάρου για την παραγωγή υψηλής ενέργειας φωσφορικών ενώσεων. Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα είναι επιβλαβή για το μυοκάρδιο, μέσω διάφορων μηχανισμών. Επίσης, μία υπερβολική οξειδωση των ελεύθερων λιπαρών οξέων, είναι πιθανό να θέσει σε κίνδυνο το μη ισχαιμικό τμήμα του μυοκαρδίου.⁴

Τα τελευταία χρόνια μεγάλη σημασία δόθηκε στο γεγονός ότι ασθενείς που εισήχθησαν στη Στεφανιαία Μονάδα με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου και συνοδό υπεργλυκαιμία παρουσίασαν αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών, συμπεριλαμβανομένων της ΣΚΑ, της καρδιογενούς καταπληξίας, και του θανάτου.⁵ Οι Muhlestein και συν⁶ ανέφεραν έναν υψηλό σχετικό κίνδυνο θνησιμότητας σε ομάδα ασθενών που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική, με διαταραχή στο μεταβολισμό γλυκόζης κατά τη διάρκεια του εμφράγματος, υπογραμμίζοντας τη σημασία της αξιολόγησης του κινδύνου για αυτόν τον πληθυσμό στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Ευρήματα από τυχαίοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες έδειξαν, ότι υπάρχει αιτιολογική συσχέτιση ανάμεσα στην υπεργλυκαιμία και τις καρδιαγγειακές επιπλοκές (OEM – ΣΚΑ) αλλά και ότι η εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία έχει την ικανότητα να μειώνει αυτά τα ανεπιθύμητα συμβάματα.^{7,8,9}

Ο σκοπός της μελέτης μας ήταν να καθοριστεί εάν τα επίπεδα γλυκόζης αίματος στην εισαγωγή, σε ασθενείς μετά από OEM, συνδέονται με τη θνητότητα ή/και τα ανεπιθύμητα συμβάματα στους ασθενείς αυτούς, τόσο άμεσα και κατά τη διάρκεια της 12μηνης παρακολούθησης αυτών.

Υλικό και μέθοδοι

Μελετήθηκαν 674 ασθενείς (506 άνδρες – 168 γυναίκες, μέσης ηλικίας $64,58 \pm 12,38$) που νοσηλεύθηκαν

με OEM, σε διάστημα 3 χρόνων. Όλοι οι ασθενείς με OEM, σύμφωνα με τα κριτήρια της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (ESC) και του Αμερικανικού Κολεγίου Καρδιολογίας (ACC) περιελήφθησαν στη μελέτη. Η γλυκόζη αίματος μετρήθηκε στην εισαγωγή και ως υπεργλυκαιμία ορίστηκε γλυκόζη αίματος > 198 mg/dl, σύμφωνα με τις οδηγίες ελληνικών και διεθνών διαβητολογικών εταιρειών.^{10,11,12} Η συλλογή των δειγμάτων του αίματος για τον προσδιορισμό των εργαστηριακών παραμέτρων (σάκχαρο, ένζυμα) γινόταν στα επείγοντα ιατρεία πριν το φλεβικό καθετηριασμό και τη χορήγηση ορών, οπότε δεν υπήρχε περίπτωση αυξημένου σακχάρου, από χορήγηση σακχαρούχων ορών. Οι ασθενείς, στους οποίους δεν υπήρχε μέτρηση σακχάρου εισαγωγής πριν τη χορήγηση ορών (διακομιδές από Κέντρο Υγείας), αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

Διαβητικοί χαρακτηρίστηκαν οι ασθενείς που είχαν ιστορικό ΣΔ ή/και μέτρηση γλυκόζης αίματος νηστείας επάνω από 140% mg/dl.¹² Αναλύθηκαν τα δημογραφικά στοιχεία, οι καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου, το ιστορικό και το ΗΚΓ εισαγωγής. Το σάκχαρο, η κρεατινίνη ορού και τα καρδιακά ένζυμα (CPK – τροπονίνη) μετρήθηκαν καθημερινά. Επίσης, καταγράφηκαν η θνητότητα και οι επιπλοκές (καρδιογενές shock, επανέμφραγμα, μετεμφραγματική στηθάγχη, αρρυθμίες, ΣΚΑ) κατά τη διάρκεια της νοσηλείας. Μία εβδομάδα μετά την έξοδο από το νοσοκομείο οι ασθενείς επανεξετάστηκαν στα Εξωτερικά Ιατρεία. Ίδια εξέταση επαναλήφθηκε σε τακτικά χρονικά διαστήματα, ανά τρεις μήνες, μέχρι συνολικά τους δώδεκα. Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης καταγράφηκε η θνητότητα και η επιπλεγμένη κλινική πορεία.

Στατιστική ανάλυση

Πρόκειται για μία μελέτη παρατήρησης και τα στοιχεία αναφέρθηκαν χρησιμοποιώντας τις απλές περιγραφικές στατιστικές μεθόδους. Για τη σύγκριση ποσοτικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία t-test, ενώ η δοκιμασία χ^2 χρησιμοποιήθηκε για να αξιολογήσει τις διαφορές στην κατανομή των ποιοτικών μεταβλητών. Χρησιμοποιήθηκε μοντέλο πολλαπλών παραγοντικής βηματικής λογιστικής παλινδρόμησης προκειμένου να προσδιοριστούν οι ανεξάρτητοι παράγοντες της θνητότητας και της επιπλεγμένης κλινικής πορείας. Η σύγκριση και η συσχέτιση των μεταβλητών αυτών, των ασθενών με διαταραχή στο μεταβολισμό της γλυκόζης, έγινε με τις αντίστοιχες των ασθενών με φυσιολογική γλυκόζη και χωρίς ιστορικό

ΣΔ. Όλες οι μεταβλητές χρόνου ως το σύμβαμα (θάνατος) αναλύθηκαν με μοντέλο λογαριθμικής παλινδρόμησης (log rank test) και παρουσιάστηκαν σε καμπύλη Kaplan-Meier, υπολογίζοντας τους λόγους κινδύνου (Odds Ratio / OR). Η πιθανότητα $p < 0,05$ (2-κατευθύνσεων) θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική. Για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο SPSS 9.0 for Windows.

Αποτελέσματα

Από τους 674 ασθενείς, που μελετήθηκαν συνολικά, οι 423 (62,76%) είχαν OEM με ανάσπαση του ST, οι 235 (34,87%) OEM χωρίς ανάσπαση του ST και οι υπόλοιποι 16 (2,37%) είχαν LBBB στο ΗΚΓ εισαγωγής. Κατά την εισαγωγή τους στη Στεφανιαία Μονάδα, υπεργλυκαιμία (σάκχαρο $> 198\%$ mg) παρουσίασαν οι 269 (39,91%).

Τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών απεικονίζονται στον Πίνακα 1. Οι ασθενείς με υπεργλυκαιμία ήταν μεγαλύτεροι σε ηλικία, με μεγαλύτερο επιπολασμό σακχαρώδη διαβήτη στο ιστορι-

κό τους και σοβαρό προηγούμενο ιστορικό στεφανιαίας νόσου (εμφράγματα). Αντίθετα είχαν χαμηλότερη συχνότητα θετικού οικογενειακού ιστορικού και καπνίσματος.

Η πλειοψηφία των ασθενών δεν είχε γνωστό ιστορικό ΣΔ (489 – 72,55%). Από αυτούς οι 441 (65,43%) δεν παρουσίασαν υπεργλυκαιμία στην εισαγωγή τους (Ομάδα Α), ενώ οι υπόλοιποι 84 (12,46%) παρουσίασαν υπεργλυκαιμία στην εισαγωγή τους (Ομάδα Β). Ασθενείς με γνωστό ιστορικό ΣΔ και υπεργλυκαιμία στην εισαγωγή τους (Ομάδα Γ) ήταν 185 (27,45%), ενώ με φυσιολογική γλυκόζη αίματος (Ομάδα Δ) ήταν 48 ασθενείς (7,12%). Στον Πίνακα 2 απεικονίζονται τα χαρακτηριστικά των ασθενών ανάλογα με τις 4 ομάδες που αναφέρθηκαν παραπάνω. Ασθενείς με γνωστό ιστορικό ΣΔ και υπεργλυκαιμία (Ομάδα Γ) παρουσίασαν μικρότερη συχνότητα καπνίσματος και σοβαρότερο ιστορικό ΣΝ, συγκριτικά με τους ασθενείς της Ομάδας Α. Το ίδιο βαρύτερο ιστορικό ΣΝ και ΣΚΑ παρουσίασαν οι ασθενείς της Ομάδας Δ.

Αναλύοντας τα στοιχεία των ασθενών με υπεργ-

Πίνακας 1. Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών ανάλογα με τη γλυκαιμική τους κατάσταση τη στιγμή της εισαγωγής.

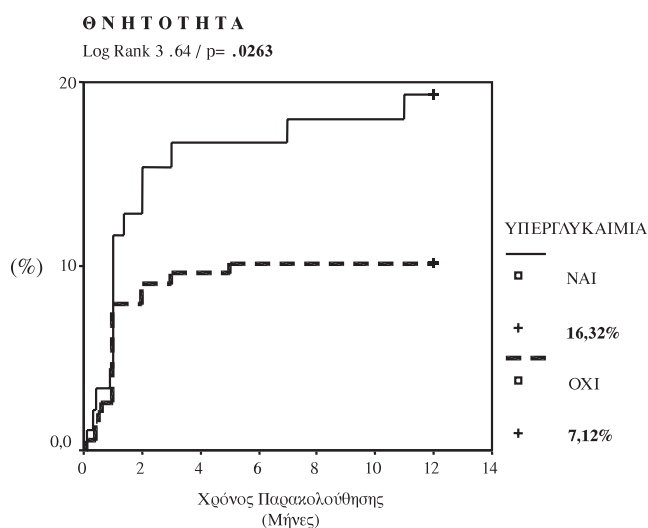
	Υπεργλυκαιμία n=269	Χωρίς Υπεργλυκαιμία n=405	p
Ηλικία (έτη)	67,23 ± 10,47	63,46 ± 12,92	0,016
Φύλο (Ανδρες) n (%)	183 (68,03)	319 (78,76)	0,07
Κάπνισμα n (%)	70 (26)	214 (52,84)	<0,0001
Δυσλιπιδαιμία n (%)	178 (66,17)	258 (63,7)	0,4
Ιστορικό ΣΔ n (%)	185 (68,77)	48 (11,85)	0,004
Οικογενειακό ιστορικό n (%)	51 (19,96)	94 (23,21)	0,047
Ιστορικό ΣΝ n (%)	112 (41,6)	108 (26,67)	0,009
Ιστορικό ΣΚΑ n (%)	6 (2,23)	13 (3,21)	0,5
Περιφερική αγγειοπάθεια n (%)	12 (4,46)	7 (1,73)	0,1

Πίνακας 2. Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών ανάλογα με τη γλυκαιμική τους κατάσταση τη στιγμή της εισαγωγής και το ιστορικό ΣΔ.

	Ομάδα Α n=441	Ομάδα Β n=84	Ομάδα Γ n=185	Ομάδα Δ n=48	p
Ηλικία (έτη)	62,21 ± 12,9	69,42 ± 11,5	68,97 ± 9,7	68,32 ± 8,63	0,5
Φύλο (Α) n (%)	283 (64,17)	65 (77,38)**	118 (63,78)	36 (75)	0,5/0,04**
Κάπνισμα n (%)	196 (44,45)	34 (40,47)	36 (19,46)*	18 (37,5)	0,5/0,05*
Δυσλιπιδαιμία n (%)	232 (52,61)	61 (72,62)	117 (63,24)	26 (54,17)	0,27
Οικογενειακό ιστορικό n (%)	86 (19,5)	22 (26,19)	29 (15,68)	8 (16,67)	0,5
Ιστορικό ΣΝ n (%)	86 (19,5)	29 (34,52)	83 (44,86)*	22 (45,84)*	0,5/0,03*
Ιστορικό ΣΚΑ n (%)	11 (2,49)	1 (1,19)	5 (0,27)	2 (4,16)*	0,1/0,03*
Περιφερική αγγειοπάθεια n (%)	5 (1,13)	5 (5,95)	7 (3,78)	2 (4,16)	0,5

* Συγκριτικά με την ομάδα Α, ** Συγκριτικά με την ομάδα Α

γλυκαιμία βρέθηκε σημαντική αύξηση στο ποσοστό θνησιμότητας κατά τη διάρκεια των 12 μηνών παρακολούθησης στους προαναφερθέντες ασθενείς. Στο Σχήμα 1 απεικονίζονται οι καμπύλες θνητότητας Kaplan – Meier για τους ασθενείς της μελέτης, ανάλογα με την εμφάνιση υπεργλυκαιμίας (16,32%) ή όχι (7,12%) στην εισαγωγή. Από τη μελέτη των καμπυλών αυτών προκύπτει ότι αφίστανται ήδη από τις πρώτες ώρες της εισαγωγής και αυτό οφείλεται στη μεγαλύτερη θνητότητα από καρδιογενές shock που εμφανίζουν οι ασθενείς με υπεργλυκαιμία. Στον Πίνακα 3 καταγράφονται τα ανεπιθύμητα συμβάματα στους 12 μήνες παρακολούθησης αλλά και η επιπλεγμένη νοσοκομειακή πορεία των ασθενών που είχαν υπεργλυκαιμία στην εισαγωγή τους. Στο Σχήμα 2



Σχήμα 1. Καμπύλες Kaplan – Meier θνητότητας 12 μηνών, ανάλογα με την παρουσία υπεργλυκαιμίας (ευθεία γραμμή), ή όχι (διακεκομμένη γραμμή), στην εισαγωγή. Ήδη από την εισαγωγή στο Νοσοκομείο οι καμπύλες ξεχωρίζουν, γεγονός που οφείλεται στην αυξημένη θνητότητα, λόγω καρδιογενούς shock, των ασθενών με υπεργλυκαιμία.

Πίνακας 3. Επιπλοκές κατά τη διάρκεια της δωδεκάμηνης παρακολούθησης των ασθενών, ανάλογα με τη γλυκαιμική τους κατάσταση τη στιγμή της εισαγωγής.

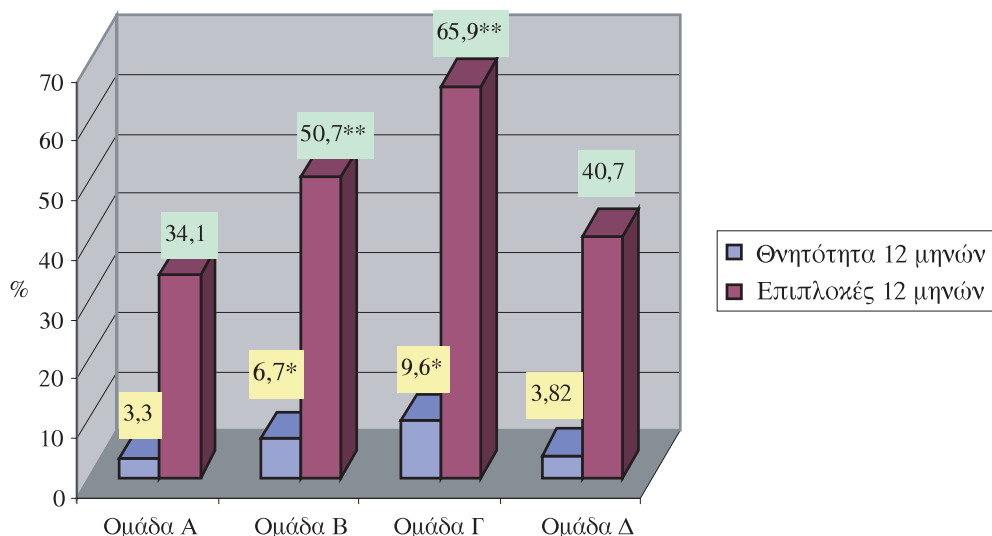
	Υπεργλυκαιμία n=269	Χωρίς Υπεργλυκαιμία n=405	OR	95% CI	p
Υποτροπή OEM n (%)	34 (12,64)	24 (5,93)	2,4	0,981-5,68	0,05
Στηθάγγη n (%)	32 (11,90)	14 (3,46)	3,3	1,03-10,91	0,04
ΣΚΑ n (%)	69 (25,65)	77 (19,01)	1,4	0,46-1,79	0,2
Καρδιογενές shock n (%)	5 (1,86)	1 (0,25)	5,3	1,2-10,5	0,03
ΑΕΕ n (%)	9 (3,35)	5 (1,23)	0,3	0,34-21,45	0,4
Αρρυθμίες n (%)	25 (9,29)	29 (7,16)	1,2	0,65-1,9	0,4
Ενδονοσοκομειακές επιπλοκές n (%)	122 (47,66)	143 (35,31)	1,8	1,08-2,99	0,027

απεικονίζονται αναλυτικά η κλινική πορεία (θνητότητα – επιπλοκές) των ασθενών, ανάλογα με το ιστορικό του ΣΔ και της ύπαρξης υπεργλυκαιμίας στην εισαγωγή. Ασθενείς με υπεργλυκαιμία και ιστορικό ΣΔ (Ομάδα Γ) ή χωρίς ιστορικό ΣΔ (Ομάδα Β) είχαν χειρότερη κλινική πορεία (υψηλότερη θνητότητα – περισσότερες επιπλοκές) συγκριτικά με τους ασθενείς της Ομάδας Α. Τέλος, η υπεργλυκαιμία στην εισαγωγή, το ανδρικό φύλο και η μέγιστη τιμή της CRK ανευρέθησαν, στην πολυπαραγοντική ανάλυση, ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες επιπλεγμένης κλινικής πορείας στη δωδεκάμηνη περίοδο παρακολούθησης (Πίνακας 4).

Συζήτηση

Σημαντικό εύρημα της μελέτης μας είναι ότι ασθενείς με οξύ έμφραγμα και υπεργλυκαιμία στην εισαγωγή τους φαίνεται ότι αποτελούν πληθυσμό υψηλού κινδύνου θνησιμότητας ή επιπλοκών, τόσο βραχυπρόθεσμα, όσο και μακροπρόθεσμα (12 μήνες). Ίδια θετική σχέση μεταξύ υπεργλυκαιμίας στην εισαγωγή και θνητότητας από OEM έχει περιγραφεί και στο παρελθόν.^{13,14} Άλλες μελέτες έχουν περιγράψει μία αύξηση της ολικής θνητότητας κατά τη διάρκεια μακρόχρονης παρακολούθησης, σχετιζόμενη με αυξημένη γλυκόζη νηστείας.^{15,5}

Υπεύθυνοι μηχανισμοί για την τοξική δράση της υπεργλυκαιμίας θεωρείται ότι είναι *αγγειακοί* (διαταραχή ισχαιμικής προπόνησης, no-reflow phenomenon, απόπτωση),¹⁶ *ηλεκτροφυσιολογικές διαταραχές*, (παράταση του διαστήματος QT),^{17,18} *θρόμβωση* (μείωση της ινωδολυτικής δραστηριότητας, αύξηση της δραστηριότητας του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI-1),^{19,20,21,22,23} *φλεγμονώδεις* (αύξηση των επιπέδων της ιντερλευκίνης (IL)-6,²⁴ του παράγοντα νέκρωσης όγκων (TNF)-α,²⁴ και του προφλεγμονώδη μεταγραφικού παράγοντα (NF)-



Σχήμα 2. Θνητότητα και επιπλοκές στη δωδεκάμηνη παρακολούθηση, ανάλογα με τη γλυκαιμική κατάσταση της εισαγωγής και του ιστορικού ΣΔ.

Πίνακας 4. Ανεξάρτητοι παράγοντες επιπλεγμένης κλινικής πορείας στους δώδεκα μήνες παρακολούθησης.

	Odds Ratio (OR)	R	95% CI	p
Υπεργλυκαιμία	5,2	-0,09	3,8-8,7	0,023
Φύλο (Α)	3,3	-0,62	1,34-6,1	0,049
CPK (IU)	3,02	0,56	1,28-5,9	0,0319

kB²⁵), *δυσλειτουργία ενδοθηλίου* (αδρανοποίηση του μονοξειδίου του αζώτου (NO) ή της παραγωγής ελεύθερων ριζών οξυγόνου,^{26,27,28} διαταραχή της αγγειογένεσης, φλεγμονή και θρόμβωση²⁹). Τέλος, η δημιουργία ελεύθερων ριζών οξυγόνου οδηγεί σε ενεργοποίηση μεταγραφικών και αυξητικών παραγόντων που προξενούν κυτταρική και ιστική καταστροφή.^{25,30,31}

Η μεταβολική απάντηση στο stress του εμφράγματος περιλαμβάνει αύξηση των αντιρροπιστικών ορμονών, επιτάχυνση του καταβολισμού, της ηπατικής νεογλυκογένεσης και της λιπόλυσης. Ο φαύλος κύκλος που προκαλείται από την καταπόνηση (stress), η υπεργλυκαιμία και η σχετική υποϊνσουλιναιμία, οδηγούν σε δυσλειτουργία του ανοσολογικού συστήματος, αυξημένη παραγωγή και σύνθεση μεσολαβητικών ουσιών, που δημιουργούν επιπρόσθετη ιστική και οργανική δυσλειτουργία, που σχετίζεται με την παρατηρούμενη συστηματική δυσλειτουργία της αρι-

στερής κοιλίας, ιδιαίτερα τις πρώτες ώρες του OEM.³² Ο συνδυασμός υπεργλυκαιμίας και υποϊνσουλιναιμίας φαίνεται ότι είναι η εξήγηση για τα ανεπιθύμητα συμβατάματα στο νοσοκομείο που διαπιστώνονται σε πολλές μελέτες.^{32,33}

Οι Bolk J και συν³⁴ ανέλυσαν προοπτικά, μετά από παρακολούθηση περίπου 14 μηνών, τη συσχέτιση των επιπέδων γλυκόζης πλάσματος και των μείζονων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβαμάτων (θάνατος, επανέμφραγμα, PTCA, bypass, ΣΚΑ), σε 336 ασθενείς με OEM που υποβλήθηκαν σε θρομβόλυση. Διαπίστωσαν ότι η θνησιμότητα ήταν υψηλότερη στους διαβητικούς ασθενείς έναντι των μη διαβητικών (40% έναντι 16%, p<0,05), ενώ μετά από πολυπαραγοντική ανάλυση η γλυκόζη εισόδου ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης θνησιμότητας στο πρώτο έτος μετά το EM. Στη δική μας μελέτη δείξαμε ότι επίπεδα γλυκόζης > 198 mg/dL (υπεργλυκαιμία) σχετίστηκαν με υψηλότερη θνητότητα αλλά και επιπλοκές στο χρόνο παρακολούθησης.

Μάλιστα, οι Capes και συν,³⁵ σε ανασκόπηση 15 μελετών, που συσχέτιζαν τα επίπεδα γλυκόζης αίματος με τη θνησιμότητα, σε ασθενείς με ή χωρίς ιστορικό ΣΔ και OEM και σε μετα-ανάλυση των αποτελεσμάτων, παρατήρησαν ότι η stress-υπεργλυκαιμία εισόδου σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας στο νοσοκομείο. Συγκεκριμένα, οι μη διαβητικοί με υπεργλυκαιμία (110-144 mg/dL) έχουν τετραπλά-

σιο κίνδυνο θνησιμότητας έναντι των μη διαβητικών με φυσιολογική γλυκόζη, ενώ αντίστοιχα οι διαβητικοί με γλυκόζη 180-198 mg/dL έχουν μέτρια αύξηση της θνησιμότητας έναντι των διαβητικών με φυσιολογική γλυκόζη. Τα δεδομένα αυτά συμφωνούν με τα ευρήματα της δικής μας μελέτης.

Οι διαβητικοί με υπεργλυκαιμία στην εισαγωγή τους παρουσίασαν μεγαλύτερη θνητότητα και συχνότητα επιπλοκών κατά τη διάρκεια της δωδεκάμηνης παρακολούθησης. Ο αυξημένος κίνδυνος στους διαβητικούς ασθενείς δεν είναι απόλυτα κατανοητός, αν και μερικά φαίνεται να σχετίζεται απευθείας με την υπεργλυκαιμία.^{7,8}

Πολλές μελέτες παρατήρησης^{36,37} εξετάζουν τη σχέση ανάμεσα στα επίπεδα γλυκόζης και τα ανεπιθύμητα συμβάματα. Σε όλες καταγράφεται αύξηση των επιπλοκών σε διαβητικούς ασθενείς με υπεργλυκαιμία, που εισάγονται με οξεία στεφανιαία σύνδρομα, ή υποβάλλονται σε διάφορες χειρουργικές ή καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις.^{38,39} Σε μία μεγάλη προοπτική μελέτη, μάλιστα, ανευρίσκεται γραμμική σχέση επιπέδων σακχάρου και αγγειακών επιπλοκών.⁴⁰ Φαίνεται ότι οι μεταβολικές διαταραχές του ΣΔ επιτείνουν την ανάπτυξη και πρόοδο των αθηροσκληρωτικών βλαβών στους ασθενείς αυτούς. Η υπεργλυκαιμία στους διαβητικούς ασθενείς σχετίζεται με υψηλό κίνδυνο στεφανιαίων συμβαμάτων, όπως το OEM και των επιπλοκών τους, μεταξύ των οποίων και ο θάνατος,^{41,42} όπως κατέγραψε και μία πρόσφατη μετανάλυση δεδομένων από 95000 διαβητικούς ασθενείς.⁴³

Ενδιαφέρον εύρημα της μελέτης μας ήταν η κακή κλινική πορεία (θνητότητα – επιπλοκές) που είχαν οι ασθενείς με υπεργλυκαιμία, χωρίς όμως ιστορικό ΣΔ (Ομάδα Β). Είναι πιθανόν ότι τα άτομα αυτά, είναι στην πραγματικότητα αδιάγνωστοι διαβητικοί, οι οποίοι φυσικά δεν ελάμβαναν την κατάλληλη θεραπευτική αγωγή. Επίσης, ήταν μεγαλύτεροι σε ηλικία. Στους περισσότερους από αυτούς τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης, που δεν ελέγχονται, προκαλούν σοβαρές ενδοθηλιακές βλάβες και έτσι αυξημένο τον κίνδυνο για μακρο- ή μικροαγγειοπάθειες.⁴⁴ Έτσι, οι ασθενείς αυτοί που υποθεραπεύονται, παρουσιάζουν ευκολότερα υπεργλυκαιμία στην οξεία φάση του OEM από επιπρόσθετο μεταβολικό stress και όντας απροστάτευτοι υπόκεινται σε αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών.⁴⁵ Μάλιστα, σε πρόσφατη εργασία από τον Καναδά αναφέρεται ότι οι ασθενείς αυτοί είχαν χειρότερη κλινική πορεία συγκριτικά με διαβητικούς με OEM που παρουσίασαν στην εισαγωγή υπεργλυκαιμία.⁴⁶ Βέβαια οι συγγραφείς αναφέρουν ότι τουλάχιστον

στον το 5% του πληθυσμού στον Καναδά είναι εν δυνάμει διαβητικοί, ποσοστό που μάλλον είναι υψηλό, αναλογικά, για την Ελλάδα. Γενικά όμως ευρήματα από πολλές μελέτες δείχνουν ότι η υπεργλυκαιμία στο νοσοκομείο είναι δείκτης κακής πρόγνωσης σε ασθενείς με ή χωρίς ιστορικό ΣΔ και σχετίζεται με επεισόδια καρδιογενούς shock, ΣΚΑ και αυξημένης θνητότητας, πιθανόν λόγω μεγαλύτερης έκτασης του εμφράγματος.^{47,48,49}

Σοβαρή θανατηφόρα επιπλοκή, ιδιαίτερα τις πρώτες ώρες της εισαγωγής, σε ασθενείς με υπεργλυκαιμία, ήταν το καρδιογενές shock. Αρκετές μελέτες αναφέρουν αυξημένο κίνδυνο σοβαρής ανεπάρκειας αντλίας σε ασθενείς με OEM και αυξημένα επίπεδα σακχάρου.^{50,51,52} Οι μηχανισμοί πρόκλησης του καρδιογενούς shock στους ασθενείς αυτούς δεν είναι πλήρως γνωστοί. Μπορεί να υποθεθεί μία απευθείας βλαπτική επίδραση της υπεργλυκαιμίας στα καρδιακά μυοκύτταρα.⁵³ Η κατάσταση αυτή οδηγεί σε αυξημένη λιπόλυση και κυκλοφορία ελεύθερων λιπαρών οξέων που προκαλούν βλάβες στα καρδιακά κύτταρα.⁵⁴ Επίσης, η πιθανολογούμενη έλλειψη ινσουλίνης καταργεί την αντιφλεγμονώδη δράση και αυξάνει τη νοσηρότητα και τη θνητότητα.⁵⁵ Τέλος, μία άλλη άποψη,⁵⁶ που δε φαίνεται όμως πιθανή, θεωρεί την υπεργλυκαιμία σαν το αποτέλεσμα του οξέος ισχαιμικού και μεταβολικού stress από την ανεπάρκεια αντλίας. Στην υπόθεση αυτή, η εκτεταμένη μυοκαρδιακή βλάβη από το OEM, οδηγεί σε αυξημένη κυκλοφορία ορμονών του stress (κατεχολαμίνες, κορτικοστεροειδή) που επιτείνουν την υπεργλυκαιμία και έτσι αυξάνουν τον κίνδυνο της ανεπάρκειας αντλίας. Από τα ευρήματα της μελέτης μας φαίνεται ότι η υπεργλυκαιμία είναι το πιο πιθανό αίτιο του καρδιογενούς shock διότι η θνητότητα των ασθενών με υπεργλυκαιμία και ιστορικό ΣΔ ήταν μεγαλύτερη, γεγονός που σημαίνει ότι προϋπήρχε η διαταραχή στο μεταβολισμό της γλυκόζης πριν από το οξύ ισχαιμικό επεισόδιο. Σίγουρα, όμως, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για τη διερεύνηση των υποθέσεων αυτών.

Εάν, λοιπόν, η υπεργλυκαιμία αποτελεί προγνωστικό δείκτη επιπλοκών σε άτομα με OEM, τότε η ανεύρεσή της, η μελέτη του μεταβολικού υποστρώματος (ιστορικό ΣΔ) και η κατάλληλη αντιμετώπιση αναμένεται να ελαττώνει τον κίνδυνο, τόσο βραχυχρόνια, όσο και μακροχρόνια.

Ευρήματα από μεγάλη, προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη¹⁵ συμφωνούν με τα παραπάνω και οι ερευνητές προτείνουν εντατική θεραπεία με ινσουλίνη στους ασθενείς υψηλού κινδύνου, ώστε να διατη-

ρηθεί το σάκχαρο αίματος κάτω από 110% mg. Αυτό φαίνεται ότι ελαττώνει τη θνητότητα, σε ένα χρόνο παρακολούθησης, κατά 42%. Επίσης, οι Malberg και συν^{7,8} σε μικρές αλλά και σε μεγαλύτερη τυχαιοποιημένη μελέτη (μελέτη DIGAMI)⁵ έδειξαν ότι η χρήση διαλύματος Γλυκόζης – Ινσουλίνης, ακολουθούμενη από πολλαπλές δόσεις υποδόριας ινσουλίνης σε διαβητικούς ασθενείς με OEM και υπεργλυκαιμία ελάττωσε το σχετικό κίνδυνο θανάτου, στον ένα χρόνο παρακολούθησης, κατά 30%. Ανάλογα αποτελέσματα καταγράφηκαν σε πρόσφατη δικιά μας εργασία,⁵⁷ όπου η χορήγηση διαλύματος ΓΙΚ (Γλυκόζης – Ινσουλίνης – Καλίου) σε θρομβολυθέντα εμφράγματα διαβητικών ασθενών περιορίσε τη θνητότητα κατά 23,5% και τις επιπλοκές κατά 8,4% στον ένα χρόνο παρακολούθησης.

Από την άλλη πλευρά η ινσουλίνη φαίνεται ότι έχει μία ισχυρή αντιφλεγμονώδη δράση, που συνδυάζεται με καλύτερη πρόγνωση. Βέβαια, είναι πολύ δύσκολο να καθορισθεί αν τα οφέλη της ινσουλινοθεραπείας είναι άμεσο φαρμακολογικό αποτέλεσμα της ινσουλίνης ή εκπροσωπούν ένα έμμεσο αποτέλεσμα της βελτίωσης της γλυκαιμικής ρύθμισης και της καταστέλλομενης γλυκόλυσης και λιπόλυσης. Σε πρόσφατη μελέτη,⁵⁸ όμως, φαίνεται ότι η καλή μεταβολική ρύθμιση είναι το πρώτιστο για τον ασθενή, με όποιο τρόπο μπορεί να επιτευχθεί αυτή.

Περιορισμοί της μελέτης

1) Η μελέτη είναι παρατήρησης και σε πολλά σημεία αναδρομική και όχι τυχαιοποιημένη. Θεωρούμε, όμως, ότι επειδή οι ασθενείς ήταν όλοι όσοι διαδοχικά νοσηλεύτηκαν στη Στεφανιαία Μονάδα με OEM για καθορισμένο χρονικό διάστημα, αντικατοπτρίζει την πραγματική κατάσταση και δίνει πολύτιμες πληροφορίες για την κλινική τους πορεία, ανάλογα με τη γλυκαιμική τους κατάσταση.

2) Υπήρξε δυσκολία στον καθορισμό των πραγματικά διαβητικών, ιδιαίτερα σε αυτούς που δεν είχαν προηγούμενο ιστορικό. Βέβαια, η διάγνωση ήταν σίγουρη και με υψηλή ειδικότητα στους ασθενείς που δήλωναν προηγούμενο ιστορικό ΣΔ. Ταυτόχρονα ήταν δύσκολη η λεπτομερής και συστηματική πληροφόρηση για τη διάρκεια του ΣΔ, των διαταραχών των λιπιδίων, του δείκτη μάζας σώματος.

3) Λόγω μερικής αναδρομικότητας δεν ήταν δυνατόν να ανάλυθούν οι επόμενες τιμές γλυκόζης των ασθενών μέσα στο νοσοκομείο, ώστε να αναλυθεί η κλινική πορεία αυτών που ανέπτυξαν υπεργλυκαιμία αργότερα. Τα αποτελέσματα, όμως, πρόσφατων με-

λετών⁵⁸⁻⁶⁰ είναι κατηγορηματικά για την αποτελεσματικότητα της επιθετικής ρύθμισης της γλυκόζης, ανάλογα με τα επίπεδά της τη στιγμή της εισαγωγής.

Συμπέρασμα

Η υπεργλυκαιμία συνδυάζεται με κακή πρόγνωση των ασθενών με OEM στους 12 μήνες παρακολούθησης, ιδιαίτερα σε αυτούς που έχουν γνωστό ιστορικό ΣΔ. Επομένως απαιτείται επιθετική αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας στην οξεία φάση του OEM, αλλά και πιο σθεναρή στρατηγική για προωμότερη διάγνωση και αντιμετώπιση του ΣΔ.

Βιβλιογραφία

1. Hammond T, Tanguay JF, Bourassa MG: Management of coronary artery disease: therapeutic options in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 355-365.
2. Grines C, Browne K, Marco J, Rothbaum D, Stone G, O'Keefe J, et al: Comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 328: 673-679.
3. Norhammar A, Malmberg K, Diderholm E, Lagerqvist B, Lindahl B, Ryden L, et al: Diabetes mellitus: the major risk factor in unstable coronary artery disease even after consideration of the extent of coronary artery disease and benefits of revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 585-591.
4. Rodrigues B, McNeill JH: The diabetic heart: metabolic causes for the development of a cardiomyopathy. *Cardiovasc Res* 1992; 26: 913-922.
5. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Ryden L: Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction. Long-term results from the Diabetes and Insulin-Glycose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. *Circulation* 1999; 99: 2626-2632.
6. Muhlestein JB, Anderson JL, Horne BD, et al: Effects of fasting glucose levels on mortality rate in patients with and without diabetes mellitus and coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2003; 146: 351-358.
7. Malmberg K., Ryden L, Efendic S, 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. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 57-65.
8. Malmberg K for the DIGAMI Study Group. Prospective randomized study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with Diabetes Mellitus. *BMJ* 1997; 314: 1512-1515.
9. Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al: Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359-1367.
10. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2002; 25: S1-147
11. Meltzer S, Leiter L, Daneman D, et al: 1998 critical practice guidelines for the management of Diabetes in Canada. *CMAJ* 1998; 159: S1-30.

12. Μαυρογιαννάκη Μ: Ο διαβητικός στο Νοσοκομείο. *Ιατρική* 2006, 89(5): 399-411.
13. Hadjadj S, Coisne D, Mauco G, et al: Prognostic value of admission plasma glucose and HbA1c in acute myocardial infarction. *Diabet Med* 2004; 21: 305-310.
14. Yudkin JS, Oswald GA. Stress hyperglycemia and cause of death in non diabetic patients with myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet* 2002; 359: 2140-2144.
15. Fisman EZ, Motro M, Tenenbaum A, et al: Impaired fasting glucose concentrations in non diabetic patients with ischemic heart disease: a marker for a worse prognosis. *Am Heart J* 2000; 141: 485-490.
16. Ceriello A. Acute hyperglycemia new risk factor during myocardial infarction. *Eur Heart J* 2005; 26: 328-331.
17. Williams SB, Cusco JA, Roddy MA, et al: Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 567-574.
18. Marfella R, Nappo F, Angelis L, et al: The effect of acute hyperglycemia on QTc duration in healthy man *Diabetologia* 2000, 43: 658-663.
19. Davi G, Catalano I, Avera M, et al: Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1990; 322: 1769-1774.
20. Davi G, Giabattoni G, Consoli A, et al: In vivo formation of 8-Iso-Prostaglandin F2 α and platelet activation in diabetes mellitus: Effects of improved metabolic control and vitamin E supplementation. *Circulation* 1999; 99: 224-229.
21. Pandolfi A, Giaccari A, Cilli C, et al: Acute hyperglycemia decrease plasma fibrinolytic activity and increase plasminogen activator inhibitor type 1 in the rat. *Acta Diabetol* 2001; 38: 71-76.
22. Gresesle P, Gugliemini G, De Angelis M, et al: Acute short-term hyperglycemia enhances shear stress-induced platelet activation in patients with type II diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1013-1020.
23. Morohoshi M, Fujisawa K, Uchimura I, et al: Glucose-dependent interleukin-6 and tumor necrosis factor production by human peripheral blood monocytes in vitro. *Diabetes* 1996; 45: 954-959.
24. Kado S, Nagase T, Nagata N: circulating levels of interleukin-6, its soluble receptor and interleukin-6 / interleukin-6 receptor complexes in patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 1999; 36: 67-72.
25. Yerneni K, Bai W, Khan B, et al: Hyperglycemia-induced activation of nuclear transcription factor kappaB in vascular smooth muscle cells. *Diabetes* 1999; 48: 855-864.
26. Williams S, Goldfine A, Timimi F, et al: Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilatation in humans in vivo. *Circulation* 1998; 97: 1695-1701.
27. Beckman J, Goldfine A, Gordon M, et al: Ascorbate restores endothelium-dependent vasodilatation impaired by acute hyperglycemia in humans. *Circulation* 2001; 103: 1618-1623.
28. Sheetz M, King G: Molecular understanding of hyperglycemia's adverse effects for diabetic complications. *JAMA* 2002; 288: 2579-2588.
29. Goligorsky M, Chen J, Brodsky S. Workshop: Endothelial cell dysfunction leading to diabetic nephropathy. Focus on Nitric Oxide. *Hypertension* 2001; 37: 744-748.
30. Esposito K, Nappo F, Marfella R, et al: Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: Role of oxidative stress. *Circulation* 2002; 106: 2067-2072.
31. Guzik T, Mussa S, Gastaldi D, et al: Mechanisms of increased vascular superoxide production in human diabetes mellitus: Role of NAD(P)H oxidase and endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 2002; 105: 1656-1662.
32. Abbud ZA, Shindler DM, Wilson AC, et al: Effects of diabetes mellitus on short and long term mortality rates of patients with acute myocardial infarction: a statewide study. Myocardial infarction Data Acquisition System Study Group. *Am Heart J* 1995; 130: 51-58.
33. Clement S, Schafer R, Braithwaite S, et al: Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care* 2004; 27: 553-591.
34. Bolk J, Ploeg T, Cornel J, et al: Impaired glucose metabolism predicts mortality after a myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2001; 79: 207-214.
35. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC: Stress hyperglycemia and increase risk of death after myocardial infarction in patients with or without diabetes: a systemic overview. *Lancet* 2000; 356: 773-778.
36. Lynch M, Gammage MD, Lamb P, et al: Acute myocardial infarction in diabetic patients in the thrombolytic era. *Diabet Med* 1994; 11: 162-165.
37. Sewdarsen M, Vythilingum S, Jialal I, Becker PJ: Prognostic importance of admission plasma glucose in diabetic and non-diabetic patients with acute myocardial infarction. *Quart J Med* 1989; 71: 461-466.
38. Zerr K, Furnanry A, Grunkemeier G, et al: Glycose control lowers the risk of wound infection in diabetics after open heart operations. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 356-361.
39. Cao JJ, Hudson M, Jankowski M, et al: Relation of chronic and acute glycemic control on mortality in acute myocardial infarction with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2005; 96: 183-186.
40. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405-412.
41. Svensson A, McGuire DK, Abrahamsson P, Delborg 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: 1255-1261.
42. Fuller JH, Shipley MJ, Rose G, et al: Mortality from coronary heart disease and stroke in relation to degree of glycaemia: the Whitehall Study. *BMJ (Clin Res Ed)* 1983; 287: 867-870.
43. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S: The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A meta-regression analysis of published data from 20 studies of 95783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999; 22: 233-240.
44. Haffner SM: The importance of hyperglycemia in the non-fasting state to the development of cardiovascular disease. *Endocr Rev* 1998; 19: 583-592.
45. Arronson D, Rayfield EJ, Chesbro JH: Mechanisms of determining course and outcome of diabetic patients who have had acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1997; 126: 296-306.
46. Nazneem N, Cowden EA, Pearce NJ, et al: Is blood glucose an independent predictor of mortality in Acute Myocardial Infarction in the Thrombolytic Era? *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1748-1750.
47. Tansey MJ, Opic LH: Plasma glucose on admission to hospital as a metabolic index of the severity of acute myocardial infarction. *Can J Cardiol* 1986; 2: 326-331.
48. O'Sullivan JJ, Conroy RM, Robinson K, et al: In-hospital

- prognosis of patients with fasting hyperglycemia after first myocardial infarction. *Diabetes Care* 1991; 14: 758-760.
49. Yudkin JS, Oswald GA: Determinants of hospital admission and case fatality in diabetic patients with myocardial infarction. *Diabetes Care* 1988; 11: 351-358.
 50. Bellodi G, Manicardi V, Malavasi V, et al: Hyperglycemia and prognosis of acute myocardial infarction in patients without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1989; 15: 885-888.
 51. Leor J, Goldbourt U, Reicher-Reiss H, et al: Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction in patients without heart failure on admission: incidence, risk factors and outcome. SPRINT Study Group. *Am J Med* 1993; 94: 265-273.
 52. Zeller M, Cottin Y, Brindisi MC, et al on behalf of RICO survey working group. Impaired fasting glucose and cardiogenic shock in patients with acute myocardial infarction. *Europ Heart J* 2004; 25: 308-312.
 53. Ren J, Gintant GA, Miller RE, et al: High extracellular glucose impairs cardiac E-C coupling in a glycosylation-dependent manner. *Am J Physiol* 1997; 273: H2876-2883.
 54. Oliver MF, Ople LH: Effects of glucose and fatty acids on myocardial ischemia and arrhythmias. *Lancet* 1994; 343: 155-158.
 55. Hansen TK, Thiel S, Wouters PJ, et al: Intensive insulin therapy exerts antiinflammatory effects in critically ill patients and counteracts the adverse effect of low mannose-binding lectin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88 (3): 1082-1088.
 56. Oswald GA, Smith CC, Betteridge DJ, et al: Determinants and importance of stress hyperglycemia in non-diabetic patients with myocardial infarction. *BMJ* 1986; 293(6552): 917-922.
 57. Βογιατζής ΙΑ, Καραμήτσος Θ, Καχριμανίδου Μ, Καμπίτση Ε, Προδρομίδης Π, Σαμανίδης Δ, Βογιατζής ΙΜ. Μεταβολική προστασία του διαλύματος Γλυκόζης – Ινσουλίνης – Καλίου (ΓΙΚ) σε διαβητικούς ασθενείς με θρομβολυθέν οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* 2006, 19: 76-84.
 58. Malmberg K., Ryden L, Wedel H, et al for the DIGAMI 2 Investigators. 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: 650-661.