

QUALI SONO I VANTAGGI DEL TRATTAMENTO AGGRESSIVO DEL DIABETE NELLA FASE ACUTA DELL'INFARTO DEL MIOCARDIO?

P. Brunetti

**Centro Regionale di Riferimento per il Diabete,
Dipartimento di Medicina Interna
Università degli Studi di Perugia.**

I pazienti diabetici hanno, come è noto, un'incidenza di infarto del miocardio da 2 a 4 volte superiore a quella dei non diabetici¹. Inoltre, la prognosi dell'infarto del miocardio, in presenza di diabete, è assai peggiore, con un aumento della mortalità a breve e lungo termine e della frequenza delle recidive².

Questa differenza persiste malgrado i notevoli progressi registrati con l'introduzione di nuovi presidi terapeutici che hanno ridotto la morbilità e la mortalità conseguente all'infarto del miocardio. Nei diabetici, la prognosi rimane peggiore malgrado l'impiego della terapia trombolitica, degli inibitori piastri-nici e della stessa angioplastica coronarica percutanea con o senza l'applicazione di stent³. Solo con l'applicazione di stent medicati, in alcuni ma non in tutti gli studi, si è assistito ad una significativa riduzione della differenza di prognosi esistente fra diabetici e non diabetici^{4,5}.

Data l'elevata e crescente prevalenza del diabete di tipo 2 nella popolazione generale adulta – non inferiore al 6% – e fra i pazienti affetti da infarto del miocardio – una condizione di iperglicemia è presente nel 20-25% dei pazienti ricoverati in unità coronarica – è facile intuire come il diabete abbia un notevole impatto sulla mortalità della cardiopatia ischemica.

Il peggior esito dell'infarto del miocardio nei diabetici è stato attribuito alla maggiore estensione ed al carattere più distale delle lesioni aterosclerotiche dei diabetici, per di più associate a microangiopatia, alla possibile presenza di una miocardiopatia e/o di una neuropatia autonoma ed all'associazione, tipica del diabete di tipo 2 e della sindrome metabolica, con uno stato pro-trombotico e proinfiammatorio. A questi fattori si deve aggiungere il ruolo svolto dall'iperglicemia di per sé nel determinare, da un lato, l'insorgenza delle complicanze cardiovascolari e, dall'altro, un decorso clinico delle stesse non favorevole in termini di morbilità e mortalità.

Gli studi DCCT⁶ nel diabete di tipo 1 ed UKPDS⁷, nel diabete di tipo 2,

hanno chiaramente dimostrato la stretta correlazione esistente fra controllo metabolico e complicanze microvascolari. Molti dubbi sono stati invece avanzati sul ruolo che il controllo della glicemia esplica nella prevenzione delle complicanze cardiovascolari. In particolare, lo studio di intervento UKPDS ha dimostrato che una riduzione dell'emoglobina glicata (HbA_{1c}) dello 0,9% è sufficiente per avere una riduzione altamente significativa del rischio di retinopatia e di nefropatia, rispettivamente del 21 e del 34%, mentre la riduzione del rischio di infarto del miocardio non supera il 16% e non raggiunge la significatività statistica (p=0.052). Inoltre, il rischio di infarto fatale del miocardio non è sostanzialmente influenzato, nell'UKPDS, dal controllo metabolico (riduzione del 6%; p=0.63) ⁷.

La mancata dimostrazione di un'efficace prevenzione cardiovascolare riferibile al miglioramento del controllo metabolico è in contrasto con i numerosi dati epidemiologici, UKPDS incluso che, viceversa, dimostrano una stretta correlazione fra livello di glicemia e di emoglobina glicata e l'incidenza di complicanze cardiovascolari.

Gli studi DECODE ⁸ ed EPIC-Norfolk ⁹ hanno anzi dimostrato come la glicemia sia un fattore di rischio continuo, non diversamente da quanto accade per altri fattori di rischio quali il colesterolo e la pressione arteriosa, anche all'interno dello stesso ambito di normalità. Del resto, lo stesso studio osservazionale compiuto, nell'ambito dell'UKPDS, ha dimostrato una significativa correlazione fra riduzione della HbA_{1c} e complicanze cardiovascolari (Tab. I) ¹⁰.

Tabella I - Studio osservazionale prospettico dell'UKPDS ¹⁰.

Per una diminuzione dell'1% della HbA _{1c} , vi è una riduzione del rischio di:	%	P
Ogni endpoint riferibile al diabete	21	<0.0001
Mortalità riferibile al diabete	21	<0.0001
Endpoint microvascolari	37	<0.0001
Estrazione di cataratta	19	<0.0001
Mortalità da ogni causa	14	<0.0001
IMA fatale e non fatale	14	<0.0001
Scompenso di cuore	16	<0.021
Ictus fatale e non fatale	12	<0.035
Amputazione o morte da APO*	43	<0.0001

*APO: Arteriopatia Ostruttiva Periferica.

Un'ulteriore conferma del ruolo del controllo metabolico nella patogenesi delle complicanze cardiovascolari viene anche dallo studio EDIC, prosecuzione del DCCT. Infatti, dopo la chiusura del DCCT, i soggetti che durante lo studio avevano mantenuto per 10 anni valori di HbA_{1c} inferiori di un punto percentuale rispetto a quelli in terapia convenzionale, hanno presentato, a distanza di oltre 9 anni dalla chiusura dello studio, una riduzione di ben il 57% del rischio di infarto del miocardio non fatale, di ictus o di morte. Questo risultato è stato ottenuto nonostante dopo la chiusura dello studio DCCT, i livelli di HbA_{1c} dei due gruppi, in terapia intensiva e convenzionale, si siano via via avvicinati fino ad identificarsi completamente ¹¹.

È quindi possibile concludere affermando che l'iperglicemia è direttamen-

te responsabile delle complicanze microangiopatiche ma contribuisce anche, in maniera significativa, all'insorgenza delle complicanze aterosclerotiche, sia pure in associazione agli altri fattori di rischio che, il più delle volte, si associano o precedono il diabete di tipo 2 nel quadro della sindrome metabolica.

L'iperglicemia non è soltanto un fattore di rischio per l'insorgenza di eventi cardiovascolari su base aterosclerotica che, nel diabetico, si presentano con maggiore gravità e precocità rispetto ai non diabetici, ma è anche un fattore di aggravamento del decorso della complicanza, sia essa un infarto del miocardio o un ictus cerebrale. È lo stesso valore della glicemia registrato al momento del ricovero che condiziona la gravità del decorso, indipendentemente dal fatto che il diabete sia stato diagnosticato oppure no prima dell'insorgenza dell'infarto. Infatti ¹², in pazienti ricoverati per infarto non-Q del miocardio o per angina instabile, a quartili crescenti di glicemia, corrisponde una mortalità crescente durante il ricovero, nei primi 30 giorni ed entro 2 anni (Fig. 1).

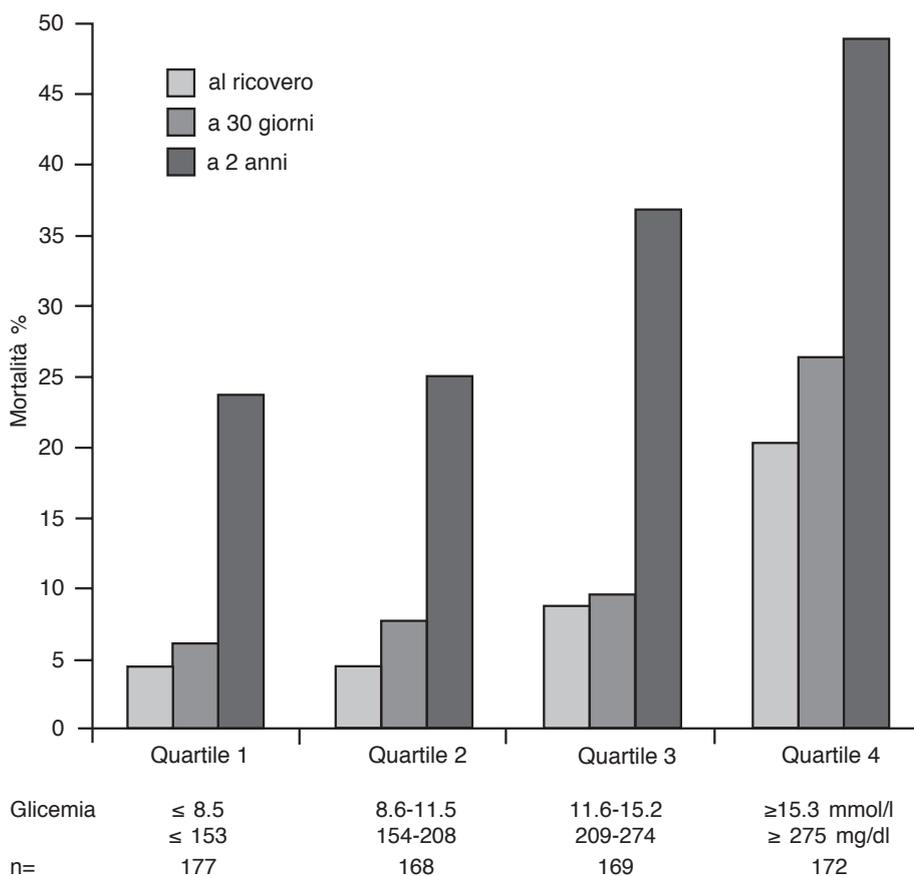


Fig. 1. Mortalità crescente in una serie di 713 diabetici consecutivi, ricoverati per angina instabile o IMA non-Q, in rapporto ai quartili di glicemia rilevati all'ammissione (da: AM Svensson et al. ¹²).

Anche in assenza di diabete diagnosticato, la glicemia, al momento del ricovero è predittiva di mortalità ad 1 anno (Fig. 2) ¹³⁻¹⁵, di recidiva di infarto del miocardio ¹⁴ e di scompenso di cuore ¹⁵.

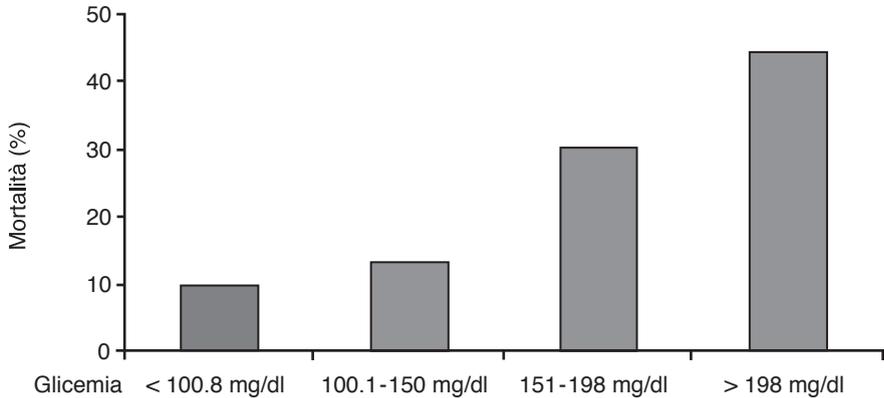


Fig. 2. In una serie di 336 pazienti consecutivi ricoverati per IMA, la glicemia all'ammissione è un predittore indipendente della mortalità, ad 1 anno, anche in assenza di diabete (da: J. Bolk et al. ¹³).

Una meta-analisi di vari studi ha chiarito inoltre che soggetti con diabete diagnosticato ed iperglicemici al momento dell'infarto, hanno una prognosi migliore rispetto a pazienti egualmente iperglicemici ma che non sapevano di essere diabetici ¹⁶. Ciò indica il ruolo protettivo della terapia alla quale i primi e non i secondi erano sottoposti in rapporto alla diagnosi di diabete.

Da queste osservazioni è nata una serie di studi per stabilire se un controllo stretto della glicemia, in soggetti diabetici o comunque iperglicemici al momento dell'insorgenza dell'infarto del miocardio poteva migliorare la prognosi in termini di mortalità, di recidiva di infarto e di scompenso di cuore o di insorgenza di altre complicanze cardiovascolari.

In realtà, l'ambiente cardiologico era già da tempo sensibilizzato al problema da quando, all'inizio degli anni '60, Sodi-Pallares ¹⁷ aveva proposto l'impiego di un'infusione venosa di glucosio, insulina e potassio (GIK) con l'intento di circoscrivere il danno ischemico del miocardio, in pazienti affetti da infarto acuto. Il razionale alla base di questa proposta era costituito dall'ipotesi di un effetto iperpolarizzante sulla membrana cellulare indotto dalla soluzione infusa e mediato da una maggiore utilizzazione di glucosio forzata dall'insulina e, di conseguenza, da una maggiore concentrazione, all'interno del miocardiocita, di potassio. La proposta di Sodi-Pallares prescindeva cioè dal rilievo di una iperglicemia e dal possibile ruolo di questa nel determinare un peggior esito dell'episodio coronarico. D'altro canto, negli anni '60, il mondo diabetologico era ancora completamente estraneo a questo problema, poiché impegnato nella lunga controversia sul ruolo dell'iperglicemia nella patogenesi delle complicanze micro e macrovascolari.

I primi studi eseguiti con un accettabile criterio di scientificità ma con

una numerosità ridotta, utilizzando la soluzione GIK nella terapia dell'infarto acuto del miocardio, hanno dato un risultato positivo, confermando, apparentemente, l'ipotesi di Sodi-Pallares¹⁸. Tuttavia, uno studio clinico randomizzato e controllato (CREATE-ECLA-GIK) eseguito su oltre 20000 pazienti, ha invece dimostrato che, nel braccio trattato con GIK non vi è stata alcuna riduzione della mortalità a 30 giorni (endpoint primario), né una riduzione degli episodi di arresto cardiaco, shock cardiogeno e reinfarto (endpoint secondari). Il solo risultato positivo dello studio è stato una riduzione, nei soggetti trattati con GIK, di episodi di ischemia ricorrente dopo 7 e 30 giorni. L'ischemia ricorrente non era peraltro compresa fra gli endpoint né primari né secondari. Il trattamento con GIK si è associato invece ad una maggiore incidenza statisticamente significativa di iperkaliemia, di flebite e di ipoglicemia¹⁹.

Risultati del tutto simili sono stati ottenuti nello studio GIPS II ("Glucose-Insulin-Potassium Study in patients with ST elevation myocardial infarction without signs of heart failure")²⁰. In effetti, anche in questo studio, non si è osservata alcuna differenza fra i due bracci dello studio per quanto riguarda l'endpoint primario della mortalità a 30 giorni o la dimensione dell'infarto valutata mediante il dosaggio degli enzimi serici. Se l'impiego della soluzione di glucosio-insulina-potassio nel trattamento generalizzato dell'infarto acuto del miocardio secondo Sodi-Pallares, si è rivelato inefficace, altrettanto non può dirsi dell'impiego mirato di un'infusione di insulina, associata o meno a glucosio, in pazienti infartuati, con l'obiettivo di normalizzare una condizione di iperglicemia rilevata al momento del ricovero.

Il primo studio ad affrontare il problema con questa modalità è stato il DIGAMI²¹. In questo studio, 620 pazienti con infarto acuto del miocardio e diabete (glicemia >200 mg/dl) sono stati randomizzati a ricevere una terapia insulinica intensiva o una terapia convenzionale. La terapia intensiva consisteva in un'infusione venosa di insulina e glucosio al 5%, somministrata secondo un algoritmo specifico per almeno 24 ore, con l'obiettivo di raggiungere una glicemia di 126-180 mg/dl, seguita da un periodo di almeno 3 mesi di terapia insulinica multi-iniettiva sottocutanea, con 4 iniezioni pro die. Nel gruppo in terapia convenzionale, si ricorreva all'insulina se e quando si riteneva necessario, secondo le indicazioni correnti. Nel braccio dello studio in terapia intensiva, la glicemia media raggiunta nelle prime 24 ore è stata di 173 mg/dl, contro un valore di 211 mg/dl nel braccio in terapia convenzionale. Lo studio ha dimostrato, nel gruppo di pazienti trattati con la terapia infusione, una riduzione della mortalità che, pur evidente in tutto l'arco di tempo considerato, ha raggiunto la significatività statistica solo dopo un anno di osservazione (-29%; p=0.028). Nel sottogruppo di soggetti a basso rischio (età <70 anni, assenza nella storia di un precedente infarto del miocardio, di scompenso cardiaco o di terapia insulinica), il vantaggio è stato ancora più evidente, con una riduzione del rischio del 51%²¹. La riduzione della mortalità si è mantenuta significativa anche a lungo termine, dopo un periodo medio di osservazione di 3.6 anni (Fig. 3)²².

In uno studio successivo (DIGAMI 2)²³, gli stessi Autori si sono proposti l'obiettivo di valutare il ruolo che, nella riduzione della mortalità, doveva essere attribuito all'infusione d'insulina eseguita il primo giorno o alla terapia insulinica multiiniettiva praticata nei mesi successivi. Per questo scopo, sono stati predisposti tre gruppi di trattamento, descritti nella tabella II.

Il risultato dello studio è stato in parte deludente, non essendo stata ri-

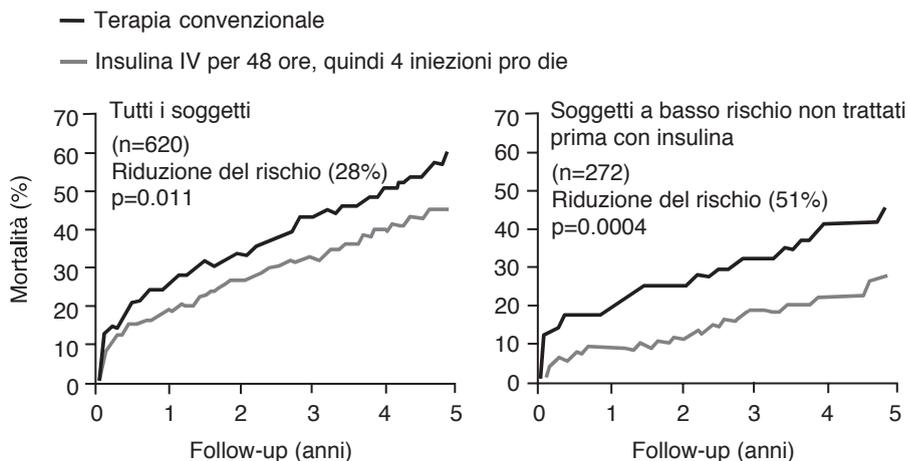


Fig. 3. DIGAMI 1: La terapia insulinica migliora la prognosi in pazienti diabetici con IMA (da: K. Malmberg et al.²²).

Tabella II - Disegno dello studio DIGAMI 2: randomizzazione in 3 gruppi (da: K. Malmberg et al.²³).

-
- 1° Gruppo: Infusione di insulina-glucosio per 24 ore con l'obiettivo di una glicemia a digiuno compresa fra 90 e 120 mg/dl, seguita da una terapia insulinica intensiva (4 iniezioni pro die) sottocute a lungo termine.
 - 2° Gruppo: Infusione di insulina-glucosio per 24 ore, seguita da una terapia standard.
 - 3° Gruppo: Terapia convenzionale secondo la pratica locale.
-

scontrata alcuna differenza di mortalità fra i tre gruppi. Ciò si deve tuttavia al fatto che, con la terapia intensiva, non si è realizzato, in questo studio, un controllo metabolico migliore rispetto alla terapia convenzionale; inoltre, l'arruolamento dei pazienti è stato di gran lunga inferiore a quello previsto, con una conseguente riduzione del valore statistico dello studio stesso. Ciononostante, il valore della glicemia all'esordio rimane, anche in questo studio, uno dei predittori più significativi della prognosi dell'infarto²³.

Risultati positivi sono stati ottenuti nello studio HI-5 (The Hyperglycemia: Intensive Insulin Infusion In Infarction)²⁴. I soggetti trattati con infusione di insulina-glucosio non hanno presentato una riduzione significativa della mortalità a 3 e 6 mesi, ma hanno mostrato una più bassa incidenza di scompenso cardiaco (12.7 versus 22.8, p=0.04) e di reinfarto entro 3 mesi (2.4 versus 6.1%, p=0.05). Inoltre, analizzando la mortalità a 6 mesi, in rapporto al valore medio della glicemia nelle prime 24 ore, indipendentemente dal gruppo di appartenenza, è emersa una significativa riduzione della mortalità nei soggetti con valore medio di glicemia inferiore a 145 mg/dl, rispetto a quelli con valori superiori.

La mancata ripetizione, negli studi DIGAMI 2 e HI-5, degli eccezionali risultati ottenuti nel DIGAMI 1 nei pazienti con infarto acuto del miocardio

sottoposti a terapia insulinica intensiva, può essere attribuita:

- 1) al sostanziale progresso compiuto in questi ultimi anni nella terapia convenzionale, che sempre più si è avvicinata alle modalità della terapia intensiva e, di conseguenza, alla maggiore difficoltà incontrata nel creare un gradiente di glicemia fra pazienti in terapia intensiva e in terapia convenzionale;
- 2) all'insufficiente valore statistico degli studi;
- 3) al ritardo con cui l'infusione è stata iniziata dopo il ricovero in unità coronarica (13 ore nello studio HI-5);
- 4) alla somministrazione sempre più diffusa di terapie (angioplastica coronarica, statine, farmaci anti-aggreganti, etc.) capaci di oscurare il beneficio derivante dalla terapia insulinica.

Ciononostante, in tutti gli studi, rimane valido il forte valore predittivo della glicemia rilevata all'esordio dell'infarto del miocardio.

L'importanza di un obiettivo glicemico più stretto da raggiungere con un uso appropriato dell'insulina ha avuto un'ulteriore conferma dagli studi eseguiti in pazienti critici ricoverati nelle unità di terapia intensiva. Dallo studio di Lovanio²⁵, si deduce infatti che, analogamente a quanto osservato nell'infarto acuto del miocardio, la mortalità ospedaliera di pazienti critici ricoverati in Unità chirurgiche di Cura Intensiva (ICU) cresce con l'aumentare della glicemia rilevata al momento dell'ammissione (Fig. 4). Nello studio condotto da Van den Berghe e Coll.²⁵, il gruppo in terapia intensiva prevedeva un'infusione di insulina da iniziare al momento dell'ingresso in ICU, con l'obiettivo di portare la glicemia a livelli di assoluta normalità (80-110 mg/dl). Il risultato è

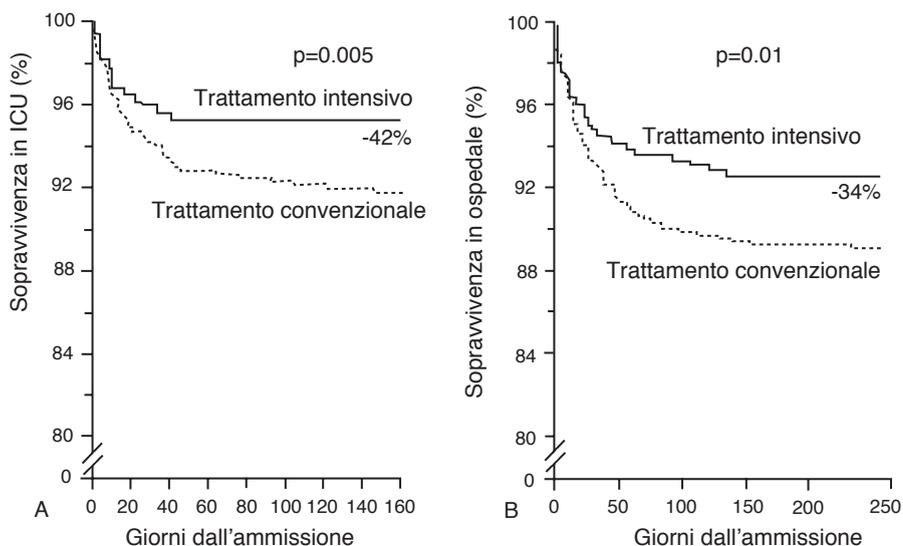


Fig. 4. Le curve di Kaplan-Meyer mostrano la sopravvivenza in ICU (A) e in Ospedale (B) di 1548 pazienti critici, diabetici e non diabetici, randomizzati a ricevere un trattamento insulinico intensivo o un trattamento convenzionale in Unità chirurgiche di Cura Intensiva (ICU) (da: Van den Berghe G. et al.²⁵).

stato quello di una netta riduzione della mortalità – chiaramente correlata con il livello raggiunto di glicemia – dell'incidenza di sepsi (-46%), della dialisi (-41%), della polineuropatia (-44%) e di necessità di emotrasfusioni (-50%).

Uno studio analogo, con identici obiettivi ed identica metodologia, è stato eseguito più recentemente dagli stessi Autori in Unità mediche di Cura Intensiva²⁶. In questa casistica, è stata confermata una riduzione significativa della mortalità, ma solo nel sottogruppo di pazienti trattenuti in ICU per almeno 3 giorni. Questa osservazione induce a sottolineare un'altra variabile che influisce sul risultato, accanto alla precocità e all'intensità dell'intervento: la durata del trattamento. Tuttavia, nell'intera casistica sottoposta a terapia insulinica intensiva si è rilevata una riduzione dei tempi di ventilazione meccanica, di permanenza in ICU e della durata del ricovero ospedaliero²⁶.

La terapia insulinica infusione si è anche rivelata efficace nel ridurre del 57% la mortalità peri-operatoria cardiovascolare in pazienti sottoposti a bypass coronarico^{27,28}, purché protratta almeno fino al terzo giorno post-operatorio²⁹. Esiste, in effetti, una correlazione evidente fra mortalità e livello medio della glicemia giornaliera nella fase immediatamente post-operatoria²⁹.

È stata anche rilevata una netta correlazione fra il valore della glicemia misurato il giorno dell'intervento e l'occorrenza di infezioni profonde della ferita sternale³⁰. Accanto agli effetti negativi a lungo termine dell'iperglicemia, vanno infatti ricordati gli effetti a breve termine, consistenti in una marcata interferenza con i meccanismi di difesa immunologica e di cicatrizzazione.

Mentre è doveroso, sulla base dell'evidenza acquisita, riportare la glicemia in un ambito il più possibile prossimo alla norma, non solo nei pazienti con infarto acuto del miocardio, ma in tutti i pazienti critici ricoverati nei reparti di terapia intensiva o in procinto di essere sottoposti ad interventi di chirurgia maggiore, è altrettanto necessario evitare il rischio di ipoglicemia. Valori di glicemia inferiore a quelli ritenuti ottimali sono risultati associati, in una serie di pazienti con angina instabile o infarto non-Q, trattati con insulina o con ipoglicemizzanti orali, ad un aumento di circa due volte del rischio di morte in un periodo di osservazione di due anni¹².

Alla luce dei vari studi clinici acquisiti, non può essere più ignorata la necessità di perseguire uno stretto controllo della glicemia, nei pazienti con infarto acuto del miocardio, come in quelli ricoverati in condizioni critiche o candidati ad una chirurgia maggiore, senza peraltro incorrere nel rischio di ipoglicemia³¹. Considerazioni del tutto analoghe valgono per i pazienti affetti da ictus cerebrale.

Limitando le nostre considerazioni alla patologia cardiaca, questo implica che sarebbe auspicabile un'efficace e costante collaborazione fra cardiologi e diabetologi per lo sviluppo e l'applicazione di algoritmi infusionali che rendano possibile l'attuazione della terapia insulinica intensiva.

Gli algoritmi elaborati nei vari Centri tengono conto dei valori di partenza della glicemia, della sua velocità di discesa e della patologia di base per regolare la dose e la velocità di infusione dell'insulina e/o del glucosio in funzione del "target" da raggiungere. È intuitivo come siano da ricercare gli algoritmi più semplici, che consentano una facile gestione del controllo metabolico in pazienti già operati da molteplici interventi terapeutici.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Kannel WB, McGee DL.* Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham Study. *Circulation* 1979; 59:8-13
- 2) *Mukamal KJ, Nesto RW, Cohen MC et al.* Impact of diabetes on Long-term Survival After Acute Myocardial Infarction. *Diabetes Care* 2001; 24:1422-27
- 3) *Mathew V, Gersh BJ, Williams BA et al.* Outcomes in patients with diabetes mellitus undergoing percutaneous coronary intervention in the current era. A report from the Prevention of REStenosis with Tranilast and its Outcomes (PRESTO Trial). *Circulation* 2004; 109:476-480
- 4) *Hermiller JB, Raizner A, Cannon L et al.* Outcomes With the Polymer-Based Paclitaxel- Eluting TAXUS Stent in Patients With Diabetes Mellitus. The TAXUS-IV Trial. *JACC* 2005; 45:1172-79
- 5) *Moussa I, Leon MB, Baim DS et al.* Impact of Sirolimus-Eluting Stents on Outcome in Diabetic Patients. A SIRIUS (SIRollmUS-coated Bx Velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions) Substudy. *Circulation* 2004; 109:2273-78
- 6) *The Diabetes Control and Complications Trial Research Group.* The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329:977-986
- 7) *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.* Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352:837-53
- 8) *DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group.* Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001; 161:397-405
- 9) *Khaw KT, Wareham N, Luben R. et al.* Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition. *BMJ* 2001; 322:15-20
- 10) *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; 321:394-395
- 11) *DCCT/EDIC Study Research Group.* Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353:2643-53
- 12) *Svensson A-M, McGuire DK, Abrahamsson P et al.* Association between hyper- and hypoglycaemia and 2 year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. *European Heart J* 2005; 26:1255-61
- 13) *Bolk J, Van der Ploeg Tj, Cornel JH et al.* Impaired glucose metabolism predicts mortality after a myocardial infarction. *Intern J Cardiol* 2001; 79:207-214
- 14) *Norhammar A, Ryden L, Malmberg K et al.* Admission Plasma Glucose: Independent risk factor for long-term prognosis after myocardial infarction even in non-diabetic patients. *Diabetes Care* 1999; 22:1827-31
- 15) *Wahab NN, Cowden EA, Pearce NJ, et al.* Is Blood Glucose: an Independent Predictor of Mortality in Acute Myocardial Infarction in the thrombolytic Era? *JACC* 2002; 40:1748-54
- 16) *Capes SE, Hunt D, Malmberg K et al.* Stress hyperglycemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000; 355:773-778
- 17) *Sodi-Pallares D, Testelli MR, Fischleder BL.* Effects of an intravenous infusion of a potassium-glucose-insulin solution on the electrocardiographic signs of myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1962; 9:166-181
- 18) *Fath-Ordoubadi F, Beatt KJ.* Glucose-Insulin-Potassium Therapy for treatment of

- Acute Myocardial Infarction. An Overview of Randomized Placebo-Controlled Trials. *Circulation* 1997; 96:1152-56
- 19) *The CREATE-ECLA Trial Group Investigators*. 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; 293:437-446
 - 20) *Timmer J*. Glucose-Insulin-Potassium study in patients with ST-elevation Myocardial Infarction without signs of heart failure. Presented at American College of Cardiology Scientific sessions, 2005
 - 21) *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): Effect on Mortality at 1 Year. *JACC* 1995; 26:57-65
 - 22) *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; 314:1512-16
 - 23) *Malmberg 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 J* 2005; 26:650-661
 - 24) *Wan-Cheung N, Wong VW, McLean M*. The Hyperglycemia: Intensive Insulin Infusion In Infarction (HI-5) Study. A randomized controlled trial on insulin infusion therapy for myocardial infarction. *Diabetes Care* 2006; 29:765-770
 - 25) *Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F C et al*. Intensive Insulin Therapy in Critically Ill Patients. *N Engl J Med* 2001; 345:1359-66
 - 26) *Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G et al*. Intensive Insulin therapy in the Medical ICU. *N Engl J Med* 2006; 354:449-461
 - 27) *Lazar HL, Dipkin SR, Fitzgerald CA et al*. Tight glycemic control in Diabetic Coronary Artery Bypass Graft Patients improves Perioperative Outcomes and Decreases Recurrent Ischemic Events. *Circulation* 2004; 109:1497-1502
 - 28) *McAlister FA, Man J, Bistritz L et al*. Diabetes and Coronary Artery bypass Surgery. *Diabetes Care* 2003; 26:1518-24
 - 29) *Furnary AP, Guangqiang G, Grunkemeier GL et al*. Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thor Cardiovasc Surg* 2003; 125:1007-21
 - 30) *Furnary AP, Zerr KJ, Grunkemeier GL et al*. Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. Presented at the 34th annual Meeting of the Society of Thoracic Surgeons, New Orleans, LA, Jan 26-28,1998
 - 31) *Malhotra A*. Intensive Insulin in Intensive Care. *N Engl J Med* 2006; 354:516-518