

Artigo de
Revisão

Hiperglicemia de Estresse na Síndrome Coronariana Aguda: controle e importância prognóstica

1

Stress Hyperglycemia in Acute Coronary Syndrome: control and prognostic importance

Renata Faria Modenesi,¹ Evandro Tinoco Mesquita,² Felipe Montes Pena,²
Nelson Robson Mendes de Souza,³ Jamil da Silva Soares,⁴ Carlos Augusto Cardozo de Faria¹

Resumo

A insuficiência cardíaca é atualmente uma importante complicação das síndromes coronarianas agudas, e agrava de forma considerável o prognóstico intra e extra-hospitalar. A presença da diabetes melito é classicamente um fator de risco para desenvolvimento de infarto agudo do miocárdio e insuficiência cardíaca, sendo um problema de alta prevalência com crescimento epidêmico na população mundial. A hiperglicemia de estresse está presente entre 25% a 50% dos pacientes admitidos com síndrome coronariana aguda e associam-se ao risco de complicações intra-hospitalares tanto em pacientes com e sem diabetes melito, sendo marcador de pior prognóstico para mortalidade, IC e choque cardiogênico. A abordagem terapêutica da hiperglicemia de estresse na síndrome coronariana aguda é ainda controversa, não havendo consenso sobre o melhor método de mensuração glicêmica assim como o melhor tipo de tratamento. O objetivo deste artigo é revisar o estado da arte entre a associação da hiperglicemia de estresse e a incidência de insuficiência cardíaca após a síndrome coronariana aguda.

Palavras-chave: Síndrome coronariana aguda, Cuidados intensivos, Hiperglicemia de estresse

Abstract

Heart failure is currently an important complication of acute coronary syndromes, with significantly poorer prognoses, both in and out of hospital. The presence of diabetes mellitus is classically a risk factor for the development of acute myocardial infarction and heart failure, constituting a highly prevalent problem that is expanding like an epidemic through the world's population. Stress hyperglycemia is present in 25% to 50% of patients admitted with acute coronary syndrome, associated with the risk of in-hospital complications for patients with and without diabetes mellitus, being a marker for poor prognosis in terms of death, heart failure and cardiogenic shock. The therapeutic approach to stress hyperglycemia in acute coronary syndrome is still controversial, with no consensus on the best glucose measurement method nor the best type of treatment. The purpose of this paper is to review the state of the art of the association between stress hyperglycemia and the incidence of heart failure after acute coronary syndrome.

Keywords: Acute coronary syndrome, Intensive care, Stress hyperglycemia

¹ Programa de Pós-graduação em Ciências Cardiovasculares - Universidade Federal Fluminense (UFF) - Niterói (RJ), Brasil

² Curso de Especialização em Cardiologia Clínica - Universidade Federal Fluminense (UFF) - Niterói (RJ), Brasil

³ Setor de Cardiologia Clínica - Hospital Geral de Bonsucesso - Rio de Janeiro (RJ), Brasil

⁴ Faculdade de Medicina de Campos - Campos dos Goytacazes (RJ), Brasil

Introdução

A incidência e a prevalência global de diabetes, especialmente diabetes tipo 2, está aumentando rapidamente¹ e, paralelamente, há aumento na proporção de pacientes que sofrem de síndrome coronariana aguda (SCA) com hiperglicemia.² A associação entre hiperglicemia e doenças cardiovasculares há tempos é bem descrita, incluindo^{3,4} estudos observacionais, coorte e grandes ensaios clínicos, demonstrando resultados ruins no seguimento a curto e longo prazo nestes pacientes.^{5,6}

Prevalência incomum de glicosúria em pacientes diabéticos com infarto agudo do miocárdio (IAM) foi observada inicialmente em 1931.⁷ A hiperglicemia na admissão de pacientes com SCA é um achado comum, sendo um poderoso preditor de sobrevivência e aumento do risco de complicações de forma imediata e a longo prazo.⁸ Apesar dos resultados de estudos anteriores, existem muitas lacunas no conhecimento sobre a relação entre estas patologias quando se avalia a associação entre hiperglicemia e resultados adversos em pacientes com SCA.⁹

O estudo *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS)¹⁰ é a evidência científica pioneira e com maior seguimento clínico que contribuiu para o reconhecimento do impacto do controle do DM e suas complicações cardiovasculares. Esse grupo de pacientes teve a hiperglicemia associada à mortalidade entre 50% a 60% daqueles que tiveram complicações cérebro e cardiovasculares, demonstrando que havia relevância na redução nos desfechos clínicos a cada 1% na média de hemoglobina glicosilada, ou seja, uma diminuição de 21% para todos os *end points* associados à DM, na incidência de insuficiência cardíaca (IC), mortalidade, IAM e complicações microvasculares.

No estudo Framingham, a associação da hiperglicemia e IC foram bem claras, visto que os pacientes com DM 2 tiveram aumentado o risco de desenvolvimento de IC duas vezes em homens e quatro vezes em mulheres; por sua vez, pacientes com IC apresentaram risco maior de desenvolver DM 2.¹¹

Atualmente o risco de os pacientes desenvolverem IC nos 30 dias após o IAM é 19,2%, aproximadamente o dobro daquele observado na era pré-trombólise. A melhoria da sobrevida nas décadas recentes pode ter contribuído para a incidência de IC, explicando o aumento pós-IAM entre as décadas de 70 e 90. A mortalidade nos anos 70 era 12,2% em 30 dias e na década de 90 observa-se uma mortalidade de 4,1% intra-hospitalar. O emprego corrente de estratégias de reperfusão, bem como o uso de agentes antiplaquetários,

betabloqueadores e inibidores da enzima conversora da angiotensina tem se associado à redução da mortalidade intra-hospitalar; porém, os pacientes sobreviventes apresentam danos miocárdicos que, em geral, resultam em disfunção sistólica ventricular esquerda e o surgimento de IC.¹⁰ Outros achados importantes são: pacientes mais idosos apresentam frequência menor de IAM com supradesnívelamento de ST; a incidência é maior em mulheres; enquanto a prevalência de DM é de 21,5%, ou seja, o dobro observado na década de 70.

Dados epidemiológicos indicam que a IC é mais frequente no pós-IAM em pacientes acima de 65 anos, em mulheres, em diabéticos, em hipertensos, na insuficiência renal, na doença arterial coronariana prévia (DAC) e no acidente vascular encefálico (AVE) preexistente. As evidências disponíveis apontam que após o IAM, aproximadamente, 20% a 40% dos pacientes desenvolverão IC, 25% a 60% terão disfunção sistólica assintomática do ventrículo esquerdo (DSAVE) e $\geq 50\%$ dos pacientes com DSAVE precoce após o IAM também terão IC.¹¹ Observou-se também que o risco relativo de morte intra-hospitalar em pacientes com SCA que desconhecem que possuem DM e/ou hiperglicemia na admissão foi 3,9 vezes maior do que aqueles comparados com os pacientes não diabéticos ou glicemias normais.⁸

Definição da hiperglicemia de estresse

A hiperglicemia de estresse (HE) na fase aguda do IAM ainda é um assunto controverso e frequentemente pouco valorizado por emergencistas, cardiologistas e intensivistas. Embora os valores glicêmicos considerados anormais na fase intra-hospitalar ainda sejam controversos, a hiperglicemia na admissão em pacientes com SCA nos principais estudos epidemiológicos foi observada em 25% a 50% deles. Svensson et al.¹² mostraram que durante a internação hospitalar glicemias $>129\text{mg/dL}$ tiveram 46% de aumento de risco relativo de mortalidade nos primeiros 30 dias após o infarto quando comparados com baixos valores glicêmicos, entre 56mg/dL e 119mg/dL. Goyal et al.¹³ observaram que glicemias elevadas nas primeiras 24h de admissão também elevaram a mortalidade do paciente nos primeiros 30 dias e 180 dias após o primeiro evento, concluindo que valores glicêmicos acima de 110mg/dL aumentaram a morbidade e mortalidade de pacientes com SCA.

A proposta é a dosagem da glicemia plasmática de admissão como avaliação inicial nesses pacientes, seguidos de múltiplas dosagens, visto que a hipoglicemia também está relacionada com piora de prognóstico dos pacientes com SCA. Svensson et al.¹² relataram que amostras de glicemia $<54\text{mg/dL}$

trombótico (diminuição da atividade do ativador do plasminogênio tecidual e aumento dos níveis do inibidor do ativador do plasminogênio). Também se observa que associados à hiperglicemia ocorrem a redução da meia-vida do fibrinogênio e a agregação plaquetária, resultando no aumento de fibrinopeptídeos. Fragmentos de protrombina e fator VII sugerem aumento da ativação dos fatores protrombóticos. Assim, em pacientes hiperglicêmicos, encontra-se associação entre o aumento da agregação plaquetária, tromboxane A2 e fator ativado de Von Willebrand.^{21,22}

A explicação dos eventos causados pela HE e SCA é proposta entre a diminuição da circulação colateral e o aumento da área de infarto nos pacientes com hiperglicemia importante. Estudos em animais apresentam que a hiperglicemia desfaz o pré-condicionamento isquêmico e promove apoptose. A hiperglicemia é associada com a elevação da pressão arterial sistólica e diastólica e aumento do intervalo QT. Essas alterações podem ser desfeitas com a correção da hiperglicemia.⁹ Marfella et al.²³ descreveram alterações semelhantes do ponto de vista hemodinâmico e eletrocardiográfico, com elevação dos níveis de catecolaminas, em pacientes voluntários com hiperglicemia induzida artificialmente. A hiperglicemia tem sido associada com aumento da geração de radicais livres, com indução de lesão tecidual. Dados recentes sugerem que a flutuação dos níveis glicêmicos pode ter importante impacto no estresse oxidativo tanto na hiperglicemia sustentada como na crônica.⁹

A hiperglicemia também está associada ao aumento dos marcadores inflamatórios. Observam-se níveis elevados de proteína-C reativa, interleucina-6 e fator de necrose tumoral-alfa. O fator de necrose tumoral-alfa colabora no aumento do tamanho do infarto em animais em laboratório devido à indução da apoptose dos cardiomiócitos.²⁴

Nos pacientes diabéticos, a hiperglicemia pós-prandial está associada ao desenvolvimento de defeitos de perfusão miocárdica devido à disfunção microvascular, uma condição que se aperfeiçoa com melhor controle glicêmico.^{25,26} Pacientes hiperglicêmicos com IAM com supradesnivelamento de ST têm menores taxas de reperfusão espontânea.²⁷ A disfunção microvascular também foi demonstrada em pacientes hiperglicêmicos com IAM submetidos à reperfusão. Especificamente, Iwakura et al.²⁸ mostraram maior incidência do fenômeno de *no-reflow* pela cineangiocoronariografia em pacientes com hiperglicemia após reperfusão bem-sucedida. Estudos em humanos também têm ligado a hiperglicemia com disfunção endotelial avaliada pela vasodilatação medida na artéria braquial,²⁹ em que o

grau de disfunção endotelial se correlacionou com o nível da hiperglicemia.

No SCA pode-se correlacionar a hiperglicemia com redução do desenvolvimento de circulação colateral, gerando aumento na área isquêmica, assim como se relaciona a elevados níveis de catecolaminas, elevação da pressão arterial sistólica e diastólica, prolongamento do QT e elevação do ST com taxas reduzidas de reperfusão espontânea.³⁰ Outros achados são altas concentrações de ácidos graxos livres, resistência insulínica, maior utilização de glicose pelas fibras miocárdicas e o aparecimento de arritmias ventriculares. Entretanto, a insulina pode inibir a geração de espécies reativas de oxigênio e efeitos profibrinolíticos e antiapoptóticos, melhorando o fluxo sanguíneo miocárdico.³¹⁻³²

Evidências científicas do controle da hiperglicemia e redução dos eventos cardiovasculares nas SCA

A maioria dos estudos anteriores concentrou-se principalmente sobre o prognóstico valor da glicemia de admissão, porém este item representa apenas uma única medição na evolução.³³ Dois estudos anteriores sugeriram que a hiperglicemia após a internação também é um fator prognóstico e mais importante do que a hiperglicemia de admissão isoladamente.^{34,35} Steg et al.³⁶ demonstraram, em amostra de 735 pacientes diabéticos com SCA que apresentavam um nível de glicose de jejum dentro ou acima da normalidade, que a monitoração em 24 horas de internação dos valores glicêmicos melhorou a capacidade de o modelo prever as taxas de mortalidade em 30 dias. De acordo com Knudsen et al.,³⁷ a glicemia de duas horas após admissão apresentou-se superior à glicose de admissão para a predição de eventos cardiovasculares futuros e óbito por todas as causas, em pacientes com hiperglicemia.

Evidências mais robustas sobre o controle da glicemia no pós-IAM têm sido obtidas a partir dos estudos DIGAMI,³⁸ HI-5³⁹ e CREATE-ECLA.¹⁴ No DIGAMI³⁸ foram estudados 620 pacientes, sendo incluídos aqueles com glicemia ≥ 200 mg/dl na admissão ou DM após evento de SCA, posteriormente separados em dois grupos: o primeiro grupo recebeu infusão de glicose insulina contínua nas primeiras 24h e controle glicêmico horário, com uso de insulina subcutânea para controle glicêmico; o segundo grupo com tratamento convencional apenas, que consistia na ausência de controle glicêmico específico, utilizando-o apenas quando havia indicação. Após seguimento de um ano, observou-se que pacientes sob intervenção com glicose insulina tiveram uma mortalidade de 19% menor que o grupo sob tratamento convencional, cuja mortalidade foi 26% (p=0,011).

No DIGAMI 2,⁴⁰ a população estudada consistiu de 1253 pacientes estratificados em três grupos. O primeiro grupo recebeu glicoinulina contínua nas primeiras 24h com uso de insulina subcutânea para controle glicêmico; o segundo grupo recebeu infusão de glicoinulina nas primeiras 24h e tratamento convencional (uso da insulina somente quando necessário); e um terceiro grupo com o controle através de tratamento convencional. Nesse estudo não houve diferença após dois anos nos grupos observados.

No estudo HI-5³⁹ foram avaliados 244 pacientes, sendo utilizada infusão contínua de insulina dextrose nas últimas 24h pós-IAM versus tratamento convencional. Não houve diferença na mortalidade entre os grupos na fase hospitalar, porém aos três e seis meses foi verificada uma baixa incidência de IC pós-IAM (12,7% vs 22,8% p=0,04) e reinfarto (2,4% vs 6,1% p=0,05).

No CREATE-ECLA¹⁴ um estudo multicêntrico com amostragem de 20.201 pacientes, não foi utilizado

como critério de inclusão a presença da hiperglicemia ou DM. Todos os pacientes pós-IAM foram incluídos nesse estudo e estratificados em dois grupos: aqueles que receberam GIK (glicoinulina potássica) e o outro grupo com tratamento convencional. Como resultado não houve diferença na mortalidade aos 30 dias pós-IAM em ambos os grupos (Quadro 1).

As atuais evidências apontam para a importância do controle da HE após SCA, porém não está bem definido o tipo de tratamento ideal nesse grupo de pacientes. Deve-se observar que os pacientes diabéticos, tradicionalmente, obtêm menos reperfusão coronariana aumentando o índice de IC incidental no seguimento em longo prazo.^{41,42}

Embora sejam necessários mais estudos para determinar melhor análise sobre o tratamento e o tempo necessários para insulino terapia pós-IAM, fica clara a necessidade do controle da hiperglicemia, visto que o risco de complicações como IC e a mortalidade aumentam com a ausência de tratamento nesses grupos.^{12,42}

Quadro 1
Principais estudos sobre o tratamento da hiperglicemia nas SCA

Estudo	Amostra	População	Intervenção	Glicemias	Resultados
DIGAMI Ano: 1995	620	IAM e DM Glicemias >200mg/dL na admissão	Infusão de glicoinulina nas primeiras 24h+ insulina subcutânea (multidoses) vs tratamento convencional	126-196mg/dL	19% de mortalidade nos grupos de intervenção vs 26% de mortalidade nos grupos-controle (p=0,011) em 1 ano
DIGAMI-2	1253	IAM e DM Glicemias >200mg/dL na admissão	*G1: Infusão de glicoinulina nas primeiras 24h+ insulina subcutânea (multidoses) vs tratamento convencional. †G2: Infusão de glicoinulina nas primeiras 24h vs tratamento convencional. ‡G3: tratamento convencional	126-180mg/dL no hospital para os *G1 e †G2	Sem diferença de mortalidade em 2 anos nos três diferentes grupos
HI-5	244	IAM e DM Glicemias >140mg/dL na admissão	Infusão de insulina dextrose nas primeiras 24h vs tratamento convencional	72-180mg/dL	Sem diferença de mortalidade (hospitalar, três e seis meses) entre grupo-controle e intervenção. Grupo de intervenção teve menor taxa de IC (12,7% vs 22,8% p=0,04) e reinfarto (2,4% vs 6,1%, p=0,05) pós-IAM
CREATE-ECLA	20201	IAM com ST sem DM ou hiperglicemia na admissão	Infusão de GIK nas primeiras 24h vs tratamento convencional	Não	Sem diferença de mortalidade em 30 dias entre os dois grupos

*G1=grupo 1; †G2=grupo 2, ‡G3=grupo 3
IAM=infarto agudo do miocárdio; DM=diabetes mellitus

Conclusão

A hiperglicemia é um evento comum em pacientes com SCA e este é um poderoso preditor de eventos adversos. A despeito do crescente conhecimento sobre a importância prognóstica da hiperglicemia na SCA e as evidências sobre maus resultados na evolução com controle restrito da glicemia em outras populações de pacientes graves, usualmente ainda existe muitas dúvidas na condução e manejo dos pacientes com hiperglicemia de estresse no cenário da SCA.

Uma conduta unânime para o manejo da HE em pacientes com SCA possui limitações metodológicas, visto que os dados referentes aos estudos prospectivos randomizados não são uniformes quando analisadas as populações e condutas estudadas. Novos estudos devem ser conduzidos para melhor definir os valores exatos de corte da glicemia e a melhor forma de controle terapêutico desses pacientes na fase aguda das SCA que ainda permanece incerto.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

O presente estudo representa parte da Dissertação de Mestrado de Renata de Faria Modenesi do Programa de Pós-graduação em Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal Fluminense.

Referências

1. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*. 1998;21:1414-431.
2. McGuire DK, Khera A, de Lemos JA, Peterson ED, Warner JJ, Parsons LS, et al. Women with diabetes mellitus have the greatest reduction in myocardial infarction mortality over the past decade: evaluation of 1,428,596 patients enrolled in the National Registry of myocardial infarction 2, 3, and 4 from 1994–2002. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:284A.
3. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339:229-34.
4. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care*. 1993;16:434-44.
5. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, Brown J, Zhao F, Hunt D, et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to assess strategies for ischaemic syndromes) Registry. *Circulation*. 2000;102:1014-1019.
6. McGuire DK, Newby LK, Bhopkar MV, Moliterno DJ, Hochman JS, Klein WW, et al. Association of diabetes mellitus and glycaemic control strategies with clinical outcomes after acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2004;147:246-52.
7. Marfella R, Siniscalchi M, Esposito K, Sellitto A, Fanis U, Romano C, et al. Effects of stress hyperglycemia on acute myocardial infarction: role of inflammatory immune process in functional cardiac outcome. *Diabetes Care*. 2003;26:3129-135.
8. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events: a metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care*. 1999;22:233-40.
9. Deedwania P, Kosiborod MC, Barrett E, Ceriello A, Isley W, Theodore M. Hyperglycemia and acute coronary syndrome scientific statement from the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on nutrition, physical activity, and metabolism. *Circulation*. 2008;117:1610-619.
10. Watkins P. The UKPDS. A model for gathering the evidence for the management of chronic diseases. UK Prospective Diabetes Study Group. *J R Coll Physicians*. 1998;32(6):510-11.
11. Chair DP, Mikhail K, Eugene B, Antonio C, William I, Theodore M, et al. Hyperglycemia and acute coronary syndrome. *Circulation*. 2008;117:1610-619.
12. Svensson AM, McGuire DK, Abrahamson 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):1255-261.
13. Goyal A, Mahaffey KW, Garg J, Nicolau JC, Hochman JS, Weaver WD, et al. Prognostic significance of the change in glucose level in the first 24h after acute myocardial infarction: results from the CARDINAL study. *Eur Heart J*. 2006;27(11):1289-297.
14. Dey J, Blonde L, Burshell A, Bolton P, Richard A. Glucose-insulin-potassium infusion and mortality in the CREATE-ECLA trial. *JAMA*. 2005;293(4):437-46.
15. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA*. 2006;295(13):1519-530.
16. Vogelzang M, van der Horst IC, Nijsten MW. Hyperglycaemic index as a tool to assess glucose control: a retrospective study. *Crit Care*. 2004;8:R122-R27.
17. Goldberg PA, Bozzo JE, Thomas PG, Mesmer MM, Sakharova OV, Radford MJ, et al. "Glucometrics": assessing the quality of inpatient glucose management. *Diabetes Technol Ther*. 2006;8:560-69.

18. Raghava VS, Michael JP, Joanne MM, Thomas JW, Nisha IP, D'Agostino RB, et al. Long-term trends in the incidence of heart failure after myocardial infarction. *Circulation*. 2008;118:2057-2062.
19. Abhinav G, Shamir RM, Díaz R, Hertzels GC, Rizwan A, Denis X, et al. Differential clinical outcomes associated with hypoglycemia and hyperglycemia in acute myocardial infarction. *Circulation*. 2009;120:2429-437.
20. Yudkin IS, Oswald GA. Hyperglycaemia, diabetes and myocardial infarction. *Diabet Med*. 1987;4:13-18.
21. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenstrom A, et al. on behalf of the DIGAMI Study Group: A randomised trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction: effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:57-65.
22. Mulvihill NT, Foley JB. Inflammation in acute coronary syndromes. *Heart*. 2002;87:201-204.
23. Marfella R, Nappo F, De Angelis L, Siniscalchi M, Rossi F, Giugliano D. The effect of acute hyperglycaemia on QTc duration in healthy man. *Diabetologia*. 2000;43:571-75.
24. Dandona P. Insulin resistance and endothelial dysfunction in atherosclerosis: implications and interventions. *Diabetes Technol Ther*. 2002;4(6):809-15.
25. Scognamiglio R, Negut C, De Kreutzenberg SV, Tiengo A, Avogaro A. Postprandial myocardial perfusion in healthy subjects and in type 2 diabetic patients. *Circulation*. 2005;112:179-84.
26. Scognamiglio R, Negut C, de Kreutzenberg SV, Tiengo A, Avogaro A. Effects of different insulin regimes on postprandial myocardial perfusion defects in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2006;29:95-100.
27. Timmer JR, Ottervanger JP, de Boer MJ, Dambrink JH, Hoorntje JC, Gosselink AT, et al. Myocardial Infarction Study Group. Hyperglycemia is an important predictor of impaired coronary flow before reperfusion therapy in ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:999-1002.
28. Iwakura K, Ito H, Ikushima M, Kawano S, Okamura A, Asano K, et al. Association between hyperglycemia and the no-reflow phenomenon in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1-7.
29. Kawano H, Motoyama T, Hirashima O, Hirai N, Miyao Y, Sakamoto T, et al. Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endothelium-dependent vasodilatation of brachial artery. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:146-54.
30. Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol JP, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA*. 2006;295:1681-687.
31. Tansey MJ, Opie LH. Relation between plasma free fatty acids and arrhythmias within the first twelve hours of acute myocardial infarction. *Lancet*. 1983;2:419-22.
32. Oliver MF. Metabolic causes and prevention of ventricular fibrillation during acute coronary syndromes. *Am J Med*. 2002;112:305-11.
33. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, Ahmann A, Smith EP, Schafer RG, et al. American Diabetes Association Diabetes in Hospitals Writing Committee. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care*. 2004;27:553-91.
34. Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Stahle E, Swahn E. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary artery disease: the FRISC II invasive randomised trial. *Lancet*. 2000;356:9-16.
35. Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, Clayton TC, Chamberlain DA, Shawn TR, et al. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Lancet*. 2002;360:743-51.
36. Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, Solal AC, Aumont MC, Sendón JL, et al. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: observations from the Global Registry of acute coronary events (GRACE). *Circulation*. 2004;109:494-99.
37. Knudsen EC, Seljeflot I, Abdelnoor M, Eritsland J, Mangschau A, Arnesen H, et al. Abnormal glucose regulation in patients with acute ST-elevation myocardial infarction—a cohort study on 224 patients. *Cardiovasc Diabetol*. 2009;8:6.
38. Davey G, McKeigue P. Insulin infusion in diabetic patients with acute myocardial infarction. *BMJ*. 1996;313(7058):639-40.
39. Cheung NW, Wong VW, McLean M. The hyperglycemia: intensive insulin infusion in infarction (HI-5) study: a randomized controlled trial of insulin infusion therapy for myocardial infarction. *Diabetes Care*. 2006;29(4):765-70.
40. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Rydén 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-glucose infusion in acute myocardial infarction (DIGAMI) study. *Circulation*. 1999;99(20):2626-632.
41. Masami K, Kazuo K, Sunao K, Tomohiro S, Kunihiko M, Masaharu I, et al. Effects of glucose abnormalities on in hospital outcome after coronary intervention for acute myocardial infarction. *Circulation J*. 2005;69:375-79.
42. Mikahail K, Inzucchi SE, Spertus JA, Yongfei W, Masoudi FA, Havranek EP, et al. Elevated admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with heart failure. *Circulation*. 2009;119:1899-907.
43. Dhand S, Gozu A, Zolet D. Influence of diabetes and hyperglycemia on duration of stay in patients hospitalized with congestive heart failure. *Endocr Pract*. 2008;14(6):691-96.