

Значение гликемического контроля в остром периоде инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа

Л.Г. Стронгин, Н.Г. Беляева, Е.И. Панова

Нижегородская государственная медицинская академия

Риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертности от них при сахарном диабете в 2–5 раза превышает популяционный [1, 2]. Среди больных острым инфарктом миокарда (ОИМ) доля больных сахарным диабетом (СД) по самым консервативным оценкам составляет 20–25% [3], а число пациентов с ненарушенным углеводным обменом менее половины [4]. Эти данные European Heart Survey нашли полное подтверждение в аналогичном исследовании, проведенном в Китае, которое выявило лишь 35,8% пациентов с нормальным метаболизмом глюкозы [5]. Гипергликемия является главным проявлением СД, значение которого как фактора риска ССЗ показано во многих исследованиях [6]. Роль этого потенциально управляемого фактора при ОИМ естественно привлекает самое пристальное внимание.

Volk et al. [7] на материале 336 пациентов установили взаимосвязь между уровнем глюкозы крови при поступлении и смертностью от ОИМ, вне зависимости от наличия ранее диагностированного СД. Пациенты были разделены на 4 группы по уровням глюкозы крови I: <5,6 ммоль/л, II: 5,6–8,3 ммоль/л, III: 8,4–11,0 ммоль/л, IV: 11,1 ммоль/л. Средний возраст пациентов составил 68±11 лет, у 34% пациентов был диагностирован передний ОИМ, 52% пациентов лечились тромболитиком. Все пациенты наблюдались 14,2 месяца. Смертность больных в течение года составляла 19,3% у пациентов с уровнем глюкозы крови <100,8 мг/дл (5,6 ммоль/л) и 44% с уровнем глюкозы крови 199,8 мг/дл (11 ммоль/л). В когортном исследовании REGICOR, проведенном в Испании [8] изучена 28-дневная летальность у 662 пациентов ОИМ, последовательно госпитализированных в больницу Героны. Из них 195 (29,7%) имели ранее известный СД, но гипергликемия свыше 6,67 ммоль/л при поступлении отмечена у 69% пациентов. Такой уровень гликемии ассоциировался с возрастанием риска 28-дневной летальности после ОИМ, что статистически значимо для лиц без ранее известного СД (8,5–1,1%). В то же время ранее диагностированный СД, является независимым фактором риска 28-дневной летальности. Проспективное исследование 2127 больных острым коронарным синдромом [9] также показало, что риск раннего развития левожелудочковой недостаточности и кардиальной смерти в течение госпитализации зависит от уровня глюкозы крови при поступлении. Так, у пациентов с уровнем гликемии менее 5,8 ммоль/л, риск левожелудочковой недостаточности составляет 6,4%, а для гипергликемии >10 ммоль/л – 25,2%; для кардиальной смерти эти проценты 0,7 и 6,1%, с большой степенью статистической значимости в обоих случаях.

В работе Wahab N.N. et al. [10] проанализированы материалы 1664 последовательно госпитализированных пациентов из регистра ОИМ. Пациентов стратифицировали по наличию СД в анамнезе (есть, нет) и гипергликемии > 11 ммоль/л (да, нет). По результатам исследования установлено, что раннее развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН) статистически значимо чаще наблюдалось при гипергликемии 11 ммоль/л как среди пациентов с СД в анамнезе, так и у тех, у которых его не было. В отношении же больничной летальности это наблюдалось только среди пациентов, не имевших анамнестических сведений про СД. То обстоятель-

ство, что для пациентов с ранее неизвестным СД, гипергликемия оказывается более значимым предиктором плохого краткосрочного прогноза, чем для пациентов с ранее известным СД, подтверждено и в более позднем исследовании [11]. Более того, гипергликемия в еще большей степени оказалась предиктором плохого отдаленного прогноза у пациентов без сахарного диабета, что показано в недавно завершившемся исследовании CARDINAL [12].

Естественно, полученные данные нельзя интерпретировать таким образом, что больные СД с длительным течением, имеют лучший прогноз. В специальном исследовании показано, что выживаемость пациентов с длительным течением СД и разными формами ИБС ниже, чем у пациентов, у которых гипергликемия впервые выявлена во время ОИМ [13]. Худший прогноз для больных ОИМ в сочетании как с вновь выявленным, так и с ранее известным СД, подтвержден в крупном исследовании VALIANT [14]. Речь, таким образом, идет о том, что гипергликемия сама по себе является предиктором плохого прогноза у больных ОИМ, что особенно очевидно при небольшой продолжительности СД, когда другие факторы кардиального риска (вегетокардиопатия, нефропатия и др.) еще не сформировались. Патогенетическая роль острой гипергликемии находит свое объяснение во многих клинических и экспериментальных исследованиях.

Негативное влияние острой гипергликемии на сердечно-сосудистую систему проявляется в нарушении ишемического прекодиционирования, которое является протективным механизмом при ишемическом повреждении. В случае инфаркта миокарда это приводит к увеличению его размеров [15]. При тяжелой гипергликемии продемонстрирована редукция коллатерального коронарного кровотока [16]. Острая гипергликемия может вызвать индукцию апоптоза кардиомиоцитов [17], либо гибель кардиомиоцитов в результате чрезмерного повреждения, вызванного ишемией и реперфузией [18]. Последствия острой гипергликемии могут вызывать изменения артериального давления, повышение уровня катехоламинов, нарушение свертываемости крови и электрофизиологические изменения. Так, в исследовании, проведенном в Италии Marfella et al. [19], были выявлены гемодинамические эффекты острой гипергликемии у пациентов с СД 2. В исследование включили 20 пациентов, с впервые выявленным СД 2, без осложнений. Было доказано, что острая гипергликемия, поддерживавшаяся в течение 2 ч на уровне 18 ммоль/л, вызывала у больных достоверное повышение систолического артериального давления от 115,5±9,1 до 120,3±8,2 мм рт. ст., (p<0,01) и диастолического артериального давления от 70,3±7,8 до 79,7±5,3 мм рт. ст., (p<0,01), увеличение частоты сердечных сокращений от 75,2±7,8 до 80,8±5,4 уд./мин, (p<0,01) и увеличение уровней катехоламинов плазмы (p<0,05). Эти же исследователи доказали, что острая гипергликемия вызывает удлинение сегмента QT, что в свою очередь увеличивает риск коронарных болезней сердца и внезапной смерти. Они индуцировали острую гипергликемию 15 ммоль/л и поддерживали ее в течение 2 часов у 20 здоровых (10 мужчин / 10 женщин), что вызывало достоверное повышение систолического и диастолического АД, увеличение ЧСС, удлинение QT, депрессию QT, удлинение PR и увеличение уровня катехоламинов (p<0,05) [20]. В других

работах показана взаимосвязь между острой гипергликемией и увеличением вязкости крови, АД [21] и увеличением уровня предсердного натрийуретического пептида [22].

Накопленные данные эпидемиологических, экспериментальных и клинических исследований с очевидностью показали ассоциацию высокой гипергликемии при поступлении и неблагоприятного прогноза ОИМ, и поставили в повестку дня проблему контроля гликемии в остром периоде этого заболевания.

Одним из наиболее известных исследований интенсивного контроля гликемии с использованием инсулина у больных ОИМ явилось Diabetes Insulin-Glucose in Acute Myocardial Infarction – DIGAMI [23]. Оно проведено кардиологическими отделениями девятнадцати больниц в Швеции с 1990 по 1995 г. В исследование было включено 620 больных с ИМ, развившимся в предшествующие 24 ч, и с уровнем глюкозы крови > 11 ммоль/л. Пациенты были рандомизированы на две группы. В первой – больные ($n=306$) получали как минимум в течение 24 ч внутривенные вливания инсулина и 5%-ной глюкозы, с последующей терапией подкожными инъекциями инсулина 4 раза в день в течение 3 месяцев. Во второй, контрольной ($n=314$), пациенты получали традиционное лечение, принятое в данном госпитале. Помимо сахароснижающей терапии, в обеих группах осуществлялось одинаковое лечение ОИМ в соответствии с принятыми стандартами. Результаты DIGAMI оказались впечатляющими: доля умерших к концу 1-го года после ОИМ в группе больных, получавших инфузию инсулина, была равна 19%, а в контрольной группе – 26% ($p<0,05$). Особенно значительное снижение смертности больных показано в группе пациентов низкого риска и не получавших инсулин до ОИМ. У этих больных показатели больнойной летальности смертности снизились на 58% ($p<0,05$), а число умерших в течение года – на 52% ($p<0,02$) по сравнению с контрольной группой, в которую вошли аналогичные пациенты [24]. При дальнейшем наблюдении (в среднем 3,4 года) было показано сохранение отмеченных различий [25].

При интерпретации этих многообещающих результатов оказалось неясным, каким именно компонентом инсулинотерапии они обеспечены: инфузией инсулина в острой фазе ИМ или инсулинотерапией, проводимой в последующем в стационаре. Эти вопросы решались в процессе еще более крупного и интернационального исследования [26]. Оно проведено в 44 центрах скандинавских стран и Великобритании и включало 1253 больных СД 2 и с уровнем глюкозы $> 11,0$ ммоль/л, госпитализированных по поводу ОИМ. Сравнялись 3 стратегии в лечении пациентов страдающих СД 2 в остром периоде ИМ. Первая группа ($n=474$) получала инфузии инсулина и глюкозы (ИГ) и в течение последующих 3 месяцев – подкож-

ные инъекции инсулина. Вторая группа ($n=473$) также получала 24-часовую, непрерывную инфузию ИГ, дальнейшая тактика контроля определялась лечащим врачом. Третья группа ($n=306$) получала традиционное лечение, принятое в данном учреждении. Среднее время наблюдения за больными составило 2,1 года (1,03–3,00). Результаты DIGAMI 2 не подтвердили данные, полученные в первом DIGAMI: больничная летальность и выживаемость в течение года после ОИМ не различалась во всех трех группах пациентов.

Результаты DIGAMI 2 разрушили определенные представления об эффективности собственно инсулина и ИГ в улучшении прогноза ОИМ у больных СД. Во многом эти надежды были связаны с ренессансом глюкозо-инсулинкалиевой смеси (ГИК) в лечении ОИМ и реперфузионного синдрома [27, 28]. ГИК приписывается роль метаболического протектора кардиомиоцитов, прежде всего за счет подавления повышенной концентрации свободных жирных кислот, обусловленной гиперкатахоламинемией и повышением потребности миокарда в кислороде. Клинические исследования по применению ГИК у больных инфарктом миокарда, включавшим и больных СД 2, дали неоднозначные результаты [29], что наблюдается и для DIGAMI-1 и DIGAMI-2. Однако понимание того, что ИГ или ГИК не являются панацеей, не дает основания сомневаться в эпидемиологических данных о связи уровня глюкозы с прогнозом больных ОИМ и СД, переводя вопрос в плоскость способа достижения такого контроля [30].

Эти выводы были подтверждены и в австралийском исследовании The Hyperglycemia: Intensive Insulin Infusion In Infarction - HI-5 study [31]. Оно началось в 2001 г. и закончилось через 3,5 года. В исследовании участвовало 240 пациентов, 116 пациентов страдали СД 2. Целью данного исследования было изучение влияния улучшенного гликемического контроля, достигнутого с помощью инфузии инсулина с различной скоростью введения инсулина, на выживаемость пациентов с гипергликемией в остром периоде ОИМ. Пациенты в остром периоде ОИМ, были разделены на 2 группы, получающие инсулин как минимум 24 ч до достижения уровня глюкозы < 10 ммоль/л или общепринятую терапию. Было установлено, что инфузия инсулина не влияла на летальность (4,8 и 3,5%, $p=0,75$), а также на смертность спустя 3 месяца (7,1 и 4,4%, $p=0,42$) и 6 месяцев (7,9 против 6,1%, $p=0,62$). Однако в этой группе был отмечен более низкий уровень возникновения сердечной недостаточности (12,7 и 22,8%, $p=0,04$) и повторного ИМ в течение ближайших 3 месяцев (2,4 и 6,1%, $p=0,05$). При анализе уровней глюкозы, достигнутых в течение 24 ч, выяснилось, что летальность у пациентов с уровнем глюкозы 8 ммоль/л в сравнении с группой > 8 ммоль/л (2 и 11% спустя 6 месяцев, $p=0,02$) была меньше.

Таблица 1

Протокол инфузии инсулинглюкозной смеси для использования медицинскими сестрами палат интенсивной терапии коронарных больных:

- 80 ЕД инсулина короткого действия растворяют 500 мл – 5% глюкозы и (1 ЕД инсулина в 6 мл раствора).
- Начать инфузию со скоростью 30 мл/ч. Проверить уровень глюкозы через 1 час. Установить скорость инфузии в соответствии со шкалой слежения и в соответствии с целевыми уровнями глюкозы 7–10 ммоль/л. Определять гликемию через 1 ч после изменения скорости инфузии глюкозы или через 2 ч в случае отсутствия изменений. Если первоначальное уменьшение уровня глюкозы превышает 30%, скорость инфузии не меняется, при условии, что уровень глюкозы крови превышает 11 ммоль/л; или уменьшить до 6 мл/ч, если уровень глюкозы близок к целевым уровням 7–10,9 ммоль/л.
- Если уровень глюкозы стабильный и $\leq 10,9$ ммоль/л, после 22 ч скорость инфузии уменьшить на 50%.

Следящая шкала протокола инфузии:

- > 15 ммоль/л – 8 ЕД инсулина короткого действия в/в и увеличить скорость введения инсулина на 6 мл/ч.
- 11–14,9 ммоль/л – увеличить скорость инфузии на 3 мл/ч.
- 7–10,9 ммоль/л – оставить скорость инфузии без изменений.
- 4–6,9 ммоль/л – уменьшить скорость введения на 6 мл/ч.
- < 4 ммоль/л – остановить инфузию на 15 мин, если гипогликемия симптоматическая, то вводится 20 мл – 30%-ная глюкоза, затем инфузия восстанавливается со скоростью сниженной на 6 мл/ч.

Расхождения в результатах этих трех крупных исследований породили оживленную дискуссию, в которой, в частности, отмечено, что определенные различия в дизайне затрудняют окончательную оценку влияния непрерывной инфузии инсулин-глюкозной смеси в острый период ИМ на его прогноз [30, 32, 33]. Однако этими исследованиями, безусловно, была показана целесообразность строго, близкого к нормогликемии, контроля уровня глюкозы крови в остром периоде ИМ. Кроме того, в ряде новых работ показано благоприятное влияние строгого гликемического контроля в первые 24 ч ОИМ на сохранение глобальной и сегментарной систолической функции левого желудочка [34, 35, 36]. Опубликованные в 2007 г. совместные рекомендации Европейского кардиологического общества и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета признают полезным осуществление строгого гликемического контроля у этих больных, вне зависимости от конкретного метода сахароснижающей терапии [37]. В то же время инфузия инсулина в условиях палат интенсивной терапии признается наиболее управляемым и, следовательно, потенциально более эффективным и безопасным методом достижения целевых показателей гликемии [6]. Инсулин у больных ОИМ может применяться и без обязательного применения глюкозы, что позволяет сократить количество вводимой жидкости [38]. Имеющиеся плюсы контроля гликемии, управляемой по уровню гликемии непрерывной инфузией инсулина, заставляют внимательно рассмотреть предложенные инфузионные протоколы.

Благодаря успеху DIGAMI широкую известность приобрел примененный в этом исследовании, а также в исследовании DIGAMI-2 протокол [22], предназначенный для использования сестрами палат интенсивной терапии коронарных больных (табл. 1). Важным достоинством этого протокола является относительно небольшое количество инфузируемой жидкости, поскольку опасность применения большого количества глюкозы уже отмечалась в исследованиях по ГИК [28]. Однако данный алгоритм не является идеальным. Во-первых, выбранный целевой уровень глюкозы крови 7–10 ммоль/л,

выше тех целевых уровней, которые следуют из эпидемиологических исследований, приведенных выше. Но даже и эти уровни не были достигнуты у всех больных. В DIGAMI средний уровень глюкозы крови составил 9,6 ммоль/л, в DIGAMI-2 он был ниже – 9,1 ммоль/л. Во-вторых, в исследованиях были отмечены случаи гипогликемии. В первом DIGAMI у больных в группе непрерывной инфузии инсулина – в 15% случаев, в исследовании DIGAMI 2 уровень глюкозы крови менее 3 ммоль/л, как с симптомами, так и без симптомов наблюдался в первой группе в 12,7% случаев, из них симптоматическая гипогликемия отмечалась в 27% случаев, во второй группе гипогликемия была отмечена в 9,6%; из них симптоматическая – в 39% случаев, в третьей группе только у 1,0%; симптоматическая в 33% случаев. В связи с этим, данный протокол лечения нельзя считать безопасным, это подтверждает и проведенное в Швеции исследование, включавшее в себя пациентов с СД и ИМ и доказавшее, что гипогликемия в период госпитализации, как и гипергликемия при поступлении являются независимым фактором риска смертности в течение двух лет [39]. И хотя рассмотренный нами протокол не является единственным [40], нет оснований считать, что найдены успешные способы и протоколы лечения подобных больных. Более того, признается, что достижение целевых уровней у больных ОИМ значительно труднее, чем в других критических ситуациях [41].

Разумеется, необходимы исследования и по другим, кроме непрерывной инфузии инсулина, методам достижения строгого гликемического контроля у больных диабетом, и они уже появляются, правда, в иных, нежели ОИМ, критических ситуациях [42].

Hirsh в своей статье [32] приводит интересные слова Малмберга, о том что достижение гликемического контроля является куда более трудной задачей, чем назначение статинов, ингибиторов АПФ или β -блокаторов. Необходимы еще значительные усилия для повышения эффективности контроля гликемии у больных СД и ОИМ как в госпитальных условиях, так и после выписки из стационара.

Литература

1. Дедов И.И. Шестакова М. В. Сахарный диабет М.: «Универсум Паблишинг». 2003; - 282с
2. Johnstone M.T., Nesto R., Kahn R.C. et al. Joslin's Diabetes Mellitus, Lippincott Williams & Wilkins. 2004; P. 976 - 977.
3. Clement S, Braithwaite S et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. Diabetes Care. 2004; 27:553 - 597.
4. Bartnik M. et al. Newly detected abnormal glucose tolerance: an important predictor of long-term outcome after myocardial infarction. Eur. Heart J. 2004; 21: 1880 - 1890.
5. Da-Yi Hu, Chang-Yu Pan, Jin-Ming Yu for the China Heart Survey Group. The relationship between coronary artery disease and abnormal glucose regulation in China: the China Heart Survey. Eur Heart J. 2006; 27: 2573 - 2579.
6. Bloomgarden, Z.: Cardiovascular Disease. Diabetes Care. 2006; 29: 1160 - 1166.
7. Bolk J, van der Ploeg T, Cornel JH, Arnold AE, Sepers J, Umans VA: Impaired glucose metabolism predicts mortality after a myocardial infarction. Int J Cardiol. 2001; 79: 207 - 214.
8. Sala J, Masia R, Gonzalez de Molina F-J, Fernandez-Real JM, Gil M, Bosh D, Ricart W, Senti M and Marrugat for the REGICOR Investigators: Short-term mortality of myocardial infarction patients with diabetes or hyperglycemia during admission. Journal of Epidemiology and Community Health. 2002; 56: 707 - 712.
9. Foo K, Cooper J, Deaner A, Knight C, Suliman A, Ranjadayalan K, Timmis A.D.: A single serum glucose measurements predicts adverse outcomes across the whole range of acute coronary syndromes. Heart (London) 2005; 5: 12 - 516.
10. Wahab NN., Cowden EA, Pearce NJ et al., on behalf of the CONS Investigators. Is blood glucose an independent predictor of mortality in acute myocardial infarction in the thrombolytic era? J Am Coll Cardiol. 2002; 40: 1748 - 1754.
11. Kosiborod M, Rathore SS, Inzucchi SE, Masoudi FA, Wang Y, Havranek EP, Krumholz HM: Admission glucose and mortality in elderly patient hospitalized with acute myocardial infarction: implications for patients with and without recognized diabetes. Circulation. 2005; 111: 3078 - 3086.
12. Goyal A, Mahaffey KW, Garg J, Nicolau JC, Hochman JS, Weaver WD, Theroux P, Oliveira GB, Todaro TG, Mojca CF, Armstrong PW, Granger CB. (2006) Prognostic significance of the change in glucose level in the first 24 h after acute myocardial infarction: results from the cardinal study. Eur Heart J. 27: 1289 - 1297.
13. Lenzen M, Ryden L, Ohrvik J, Bartnik M, Malmberg K, Scholte op Reimer W, Simoons MI: Diabetes known or newly detected, but not impaired glucose regulation, has a negative influence on 1-year outcome in patient with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on diabetes and heart. Eur Heart J. 2006; 27: 2969 - 2974.
14. Aguilar D, Solomon S.D, Kober L, Roulean J-L, Skali H, McMurray J.J.V, Fransis G.S, Henis M, O'Connor C.M, Dias R, Belenkov Y.N, Varshavsky S, Leimberger J.D, Velazquez E.J, Califf R, Pfeffe M.A: Newly diagnosed and previously known diabetes mellitus and 1-year outcomes of acute myocardial infarction – the VALSartan In Acute myocardial infarction. Circulation. 2004; 21: 1572 - 1578.
15. Kersten J, Schmeling T, Orth K, Pagel P, Warltier D: Acute hyperglycemia abolishes ischemic preconditioning in vivo. Am J Physiol. 1998; 275:721 - 725.

16. Kersten J, Toller W, Tessmer J, Pagel P, Warltier D: Hyperglycemia reduces coronary collateral blood flow through a nitric oxide-mediated mechanism. *Am J Physiol.* 2001; 281: 2097 – 2104.
17. Ceriello A, Quagliaro L, D'Amico M, Di Filippo C, Marfella R, Nappo F, Berrino L, Rossi F, Giugliano D: Acute hyperglycemia induces nitrotyrosine formation and apoptosis in perfused heart from rat. *Diabetes* 2002; 51:1076 – 1082.
18. Verma S, Maitland A, Weisel R, Li S, Fedak P, Pomroy N, Mickle D, Li R, Ko L, Rao V: Hyperglycemia exaggerates ischemia-reperfusion-induced cardiomyocyte injury: reversal with endothelin antagonism. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002; 123:1120–1124.
19. Marfella R, Nappo F, Angelis LD, Paolisso G, Tagliamonte M, Giugliano D: Hemodynamic effects of acute hyperglycemia in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2000; 23: 658 – 663.
20. Marfella R, Nappo F, Angelis LD, Siniscalchi M, Rossi F, Giugliano D: The effect of acute hyperglycaemia on QTc duration in healthy man. *Diabetologia.* 2000; 43:571 – 57.
21. Cinar Y, Senyol A, Duman K: Blood viscosity and blood pressure: role of temperature and hyperglycemia. *American J Hypertens.* 2001; 14: 433–438.
22. McKenna K, Smith D, Tormey W, Thompson C: Acute hyperglycaemia causes elevation in plasma atrial natriuretic peptide concentrations in type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2000;17: 512–517.
23. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenstrom A, Wedel H, Welin L: Randomised 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.
24. Malmberg K, Ryden L et al: Effects of insulin treatment on cause-specific one-year mortality and morbidity in diabetic patients with acute myocardial infarction. *European Heart J.* 1996; 9:1337 - 1344.
25. Malmberg K: Prospective randomized study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *BMJ.* 1997; 314: 1512 - 1520.
26. Malmberg K, Ryden L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, Efendic S, Fisher M, Hamsten A, Herlitz J, Hildebrandt P, Macleod K, Laakso M, Torp-Pedersen C, Waldenstrom A: 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.
27. Melikian N, Farzin Fath-Ordoubadi: The role of glucose-insulin-potassium therapy in the current management of acute myocardial infarction. *The British Journal of Cardiology.* 2003; 1:10.
28. Van der Horst ICC, Zijlstra F, van't Hof AWJ, Doggen CJM, de Boer MJ, Suryapranata H, Hoorntje JCA, Dambrink JHE, Gans ROB, Bilo HJG: Glucose-insulin-potassium infusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42:784 – 791.
29. Apstein CS. The benefits of glucose-insulin-potassium for acute myocardial infarction (and some concerns). *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42:792–795.
30. Hirsch I, Goldfarb B. Study confirms need for metabolic control in diabetes after heart attack. DIGAMI 2 fails to replicate key result of DIGAMI 1, but study design may be a factor. *DOCNews* 2004 Oct 1, Vol 1, 2: 1 <http://docnews.diabetesjournals.org>
31. N. Wah Cheung, PHD, Vincent W. Wong, PHD and Mark McLean, PHD 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: 765 - 770.
32. Hirsch I. Were we wrong about insulin and acute myocardial infarction? */DOCNews* 2004, Vol 1, 2: 4. <http://docnews.diabetesjournals.org/cgi/content/full/1/2/4>
33. Irl B. Hirsch, Richard M. Bergenstal, Christopher G. Parkin, Eugene Wright, Jr., and John B. Buse, A Real-World Approach to Insulin Therapy in Primary Care Practice. *Clinical Diabetes.* 2005; 23:78 – 86.
34. M. Kosuge, Kazuo Kimura, Toshiyuki Ishikawa, Tomoaki Shimizu, Kiyoshi Hibi, Noritaka Toda, Yoshio Tahara, Masakio Kanna, Kengo Tsukahara, Jyunn Okuda, Naoki Nozawa, Satoshi Umemura Persistent hyperglycemia is associated with left ventricular dysfunction in patients with acute myocardial infarction. *Circulation Journal.* 2005; Vol. 69, N 123 - P.23-28. τ
35. Zarich S, Nesto R. Implications and Treatment of Acute Hyperglycemia in the Setting of Acute Myocardial Infarction. *Circulation.* 2007; 115: P436 - 439.
36. Strongin L.G., Beliaeva N.G. Aggressive glycemic control preserves cardiac function in patients with acute myocardial infarction and diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2007; 50. Suppl. 1: 47.
37. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary: The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur. Heart J.* 2007; 28(1): 88 - 136.
38. Beliaeva N.G., Strongin L.G., Shevcova N.U., Panova E.I. Effect of improved diabetic control in patient with acute myocardial infarction and diabetes mellitus. *European Journal of Clinical Investigation.* 2007; 37. – Suppl. 1:70.
39. Svensson A, Darren K, 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: 1255 – 1261.
40. Goldberg et al: Implementation of a safe and effective insulin infusion protocol in a medical intensive care unit. *Diabetes care* 2004; 27: 46.
41. Vogelzang M. and Zijlstra F. Glucose metabolism and acute myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 2006; 27(11): 1264 - 1265.
42. Grainger A., Eiden K., Kemper J., and D. Reeds. A Pilot Study to Evaluate the Effectiveness of Glargine and Multiple Injections of Lispro in Patients With Type 2 Diabetes Receiving Tube Feedings in a Cardiovascular Intensive Care Unit *Nutr Clin Pract.* 2007; 22 (5): 545 – 552.