

اثر انسولین بر اندازه بافت انفارکته در بیماران مبتلا به انفارکتوس قلبی: کارآزمایی بالینی تصادفی شده

مریم هاشمیان^۱، علیرضا وکیلی^۲، آرش اکابری^۳

^۱پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران.

^۲متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران.

^۳کارشناس ارشد آمار زیستی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: با توجه به مرگ و میر بالای بیماری‌های ایسکمیک قلبی، درمان به موقع نجات‌بخش بسیاری از این بیماران خواهد بود. در مورد اثرات انسولین در بیماران انفارکتوس قلبی اطلاعات متناقضی وجود دارد. در این تحقیق اثرات انسولین بر اندازه بافت انفارکته از طریق سطح تروپونین و انجام اکوکاردیوگرافی بررسی گردید.

روش بررسی: این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی بر روی ۷۴ بیمار مبتلا به انفارکتوس قلبی با بالارفتن قطعه ST مراجعه‌کننده به بیمارستان واسعی سبزوار در سال ۱۳۸۸-۱۳۸۷ صورت گرفت. بیماران با روش تخصیص تصادفی بلوکی (Block Randomization) به دو گروه تقسیم شدند. به گروه مداخله علاوه بر دریافت ترومبولیتیک؛ گلوکز انسولین پتاسیم (گلوکز ۲۵٪، ۵۰ واحد انسولین رگولار در لیتر و ۸۰ mmol کلرید پتاسیم در لیتر با سرعت ۱ ml/kg/hour) و به گروه شاهد، نرمال سالین به عنوان دارونما تجویز شد. اندازه‌گیری تروپونین در زمان ۰، ۱۶ و ۲۴ ساعت پس از ورود و اکوکاردیوگرافی پس از ۷۲ ساعت از بستری انجام گرفت. برای مقایسه متغیرها از آزمون‌های آنالیز واریانس داده‌های تکراری و تی مستقل استفاده گردید.

یافته‌ها: میانگین حداکثر مقدار آنزیم cTnI در گروه مورد مطالعه $20/13 \pm 12/46$ و در گروه شاهد $20/11 \pm 10/62$ U/L بود ($p=0/44$). میانگین کسر تخلیه‌ای بطن چپ در گروه کنترل ۳۹٪ و در گروه شاهد ۴۱٪ برآورد شد ($p=0/34$)، که در هیچ کدام تفاوت آماری معنی‌دار وجود نداشت.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد در بیماران مبتلا به انفارکتوس قلبی، تجویز انسولین تأثیری بر اندازه بافت انفارکته ندارد.

کلید واژه‌ها: گلوکز؛ انسولین؛ پتاسیم؛ انفارکتوس میوکارد؛ تروپونین؛ کراتینین کیناز؛ کارآزمایی بالینی تصادفی شده.

لطفاً به این مقاله به صورت زیر استناد نمایید:

Hashemian M, Vakili AR, Akaberi A. The Effect of Insulin on Infarct Tissue Size in Patients with Acute Myocardial Infarction. Qom University of Medical Sciences Journal 2012;6(3): 3-8.

نویسنده مسئول مکاتبات: دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران؛

آدرس پست الکترونیکی: arashdata@yahoo.com

تاریخ پذیرش: ۹۰/۲/۲۵

تاریخ دریافت: ۸۹/۹/۱۱

مقدمه

PCI (Primary Percutaneous Coronary Intervention)

مهم‌ترین راه کاهش اندازه بافت انفارکته است (۲،۱)، ولی برقراری مجدد جریان خون ممکن است خود باعث آسیب

پس از انفارکتوس حاد میوکارد، برقراری مجدد جریان خون به وسیله داروهای ترومبولیتیک و یا

غیرقابل برگشت میوکارد شود. این عارضه، آسیب ناشی از جریان خون مجدد نامیده می‌شود. مطالعات حیوانی نشان داده‌اند این عارضه تا ۵۰٪ در اندازه نهایی بافت انفارکته مؤثر است (۳). بنابراین، به روش‌های درمانی دیگری برای محدود ساختن بافت انفارکته و در نتیجه بهبود نتایج کلینیکی نیاز می‌باشد. محلول گلوکز انسولین پتاسیم (GIK)، یکی از داروهایی است که سالها به‌طور سلیقه‌ای در بخش‌های مراقبت ویژه قلبی استفاده می‌شود. GIK متشکل از گلوکز، انسولین، پتاسیم و آب اولین بار در دهه ۱۹۶۰ مورد توجه قرار گرفت. برخی معتقدند GIK باعث افزایش ورود گلوکز به سلول ایسکمیک شده و سلول میوکارد اسیدهای چرب آزاد را کمتر مصرف می‌کند، لذا اثرات مضر اسیدهای چرب آزاد کاهش می‌یابد و می‌تواند باعث بهبود قابلیت انقباض بطنی شود (۴). در مطالعات مختلف نتایج متفاوتی از اثرات GIK گزارش شده است. در متاآنالیزی که توسط Fath-Ordoubadi و Beatt انجام شد، مشخص گردید تجویز GIK سودمند بوده است (۵). درحالی‌که CREAT-ECLA II و DIAGAMI-II اثر سودمندی از GIK گزارش نکردند (۶، ۷). لذا با توجه به اطلاعات متناقض در این زمینه، مطالعه حاضر با هدف بررسی اثرات محلول GIK بر اندازه بافت انفارکته از طریق بررسی سطح آنزیم‌های قلبی بیماران مبتلا به انفارکتوس میوکارد همراه با بالارفتن قطعه ST (STEMI) انجام شد. از آنجا که اخیراً انجمن قلب آمریکا و اروپا، بررسی تروپونین (cTn) را به‌عنوان استاندارد طلایی برای تشخیص انفارکتوس میوکارد توصیه کرده (۸)، و ارزش پیش‌آگهی آن نسبت به سایر بیومارکرها در مطالعات زیادی نشان داده شده است (۹)، لذا در این تحقیق سطح تروپونین I نیز مورد بررسی قرار گرفت.

روش بررسی

این مطالعه به‌صورت آینده‌نگر و به روش کارآزمایی بالینی سه سوکور در یک مرکز روی ۷۴ بیمار مبتلا به انفارکتوس میوکارد همراه با قطعه ST بالا که از مهرماه سال ۱۳۸۷ لغایت تیرماه سال ۱۳۸۸ به مرکز آموزشی، پژوهشی - درمانی واسعی در شهر سبزوار مراجعه کرده بودند، انجام شد. نمونه‌ها پس از کسب رضایت‌نامه کتبی تأییدشده توسط کمیته اخلاق دانشگاه، وارد مطالعه شدند. تمامی بیماران مراجعه‌کننده که علائم ابتلا به انفارکتوس میوکارد را به مدت حداقل ۲۰ دقیقه داشتند و از شروع علائم آنها کمتر از

۱۲ ساعت گذشته بود، همچنین قطعه ST بیش از ۱mm در حداقل ۲ اشتقاق مجاور در ECG بالا رفته بود (۱۰، ۱۱)، بررسی شدند. بیماران مبتلا به عفونت سیستمیک، هیپوتانسیون، نارسایی احتقانی قلب، کراتینین > 2 و هموگلوبین کمتر از ۱۱، بیماران تحت درمان با گلوکوکورتیکوئید و تردید در مورد تشخیص، از مطالعه خارج شدند. افراد به‌صورت تصادفی به روش Block Randomization به دو گروه مداخله و شاهد تقسیم شدند. در این میان بیمار، مشاور آمار و پرسشگر اطلاع نداشتند که بیمار جزء کدام گروه است (کارآزمایی بالینی سه سوکور). تصادفی کردن و تجویز GIK فقط در مورد بیمارانی انجام شد که درمان ترومبولیتیک بر روی آنها در همان مرکز شروع شده بود. حجم نمونه با توان ۸۰٪ و آلفای ۵٪ برابر با ۳۵ نفر در هر گروه به دست آمد. GIK به‌صورت تجویز مداوم گلوکز ۲۵٪، ۵۰ واحد انسولین رگولار در لیتر و ۸۰mmol کلرید پتاسیم در لیتر با سرعت ۱ml/kg/hour به بیماران داده شد. محلول فوق توسط پرستار بخش تهیه و بلافاصله پس از بستری شدن در CCU همزمان با شروع درمان ترومبولیتیک (۱/۵ میلیون واحد استرپتوکیناز در عرض ۶۰-۳۰ دقیقه) انفوزیون گردید. به گروه شاهد علاوه بر درمان ترومبولیتیک، یک لیتر سرم نرمال سالین با سرعت ۶۰cc در ساعت به‌عنوان دارونما تجویز شد. تمامی داروهای استاندارد درمان انفارکتوس میوکارد به هر دو گروه تجویز گردید. هدف اولیه مطالعه، بررسی اندازه بافت انفارکته از طریق ارزیابی سطح تروپونین بود. سطح آنزیم قلبی cTnI در بدو ورود، ۱۶ و ۲۴ ساعت پس از ورود به روش الایزا (DiaPlus Inc. USA) تعیین گردید. سطح آنزیم‌های قلبی CK، MB، CK نیز در بدو ورود، ۱۶ و ۲۴ ساعت پس از ورود اندازه‌گیری شد (شرکت پارس آزمون، ایران). در همه بیماران غلظت پلاسمایی گلوکز و پتاسیم بدو ورود و ۶ ساعت پس از آن نیز اندازه‌گیری شد. همچنین نمونه‌گیری خون در بدو ورود قبل از شروع درمان صورت گرفت. هدف ثانویه مطالعه، بررسی اندازه بافت انفارکته از طریق بررسی کسر جهشی بطن چپ بود. تمامی بیماران ۷۲ ساعت پس از بستری تحت اکوکاردیوگرافی قرار گرفتند و برون‌ده قلبی از طریق Long Axis از پنجره اپیکال محاسبه شد.

آنالیز آماری با استفاده از SPSS نسخه ۱۵ صورت گرفت. متغیرهای پیوسته به‌صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار بیان شدند.

برای مقایسه متغیرها از آزمون‌های آنالیز واریانس داده‌های تکراری "Repeated Measurement Anova" و آزمون تی مستقل استفاده گردید. $p < 0.05$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

از میان ۷۴ بیمار شرکت‌کننده در مطالعه، ۳۹ نفر در گروه شاهد و ۳۵ نفر در گروه مداخله بررسی شدند. نمونه خون ۲ بیمار در گروه GIK ارسال نشده بود. بین دو گروه از نظر اطلاعات زمینه‌ای تفاوت معنی‌دار آماری وجود نداشت (جدول شماره ۱). اختلاف فاصله زمانی شروع درد قفسه سینه تا تجویز استرپتوکیناز در گروه تجربی ($3/93 \pm 2/25$ ساعت) و در گروه شاهد ($5/23 \pm 4/62$ ساعت) معنی‌دار نبود.

جدول شماره ۱: توزیع مبتلایان به انفارکتوس میوکارد دریافت‌کننده GIK و گروه شاهد آنان براساس متغیرهای زمینه‌ای*

متغیر	گروه GIK (۳۳ نفر)	گروه شاهد (۳۹ نفر)
سن بر حسب سال	60 ± 12	57 ± 11
نسبت مرد به زن (تعداد)	۸ به ۲۵	۱۳ به ۲۶
افراد سیگاری (%)	۴۵	۴۴
ابتلا به پرفشاری خون (%)	۲۱	۱۵
ابتلا به دیابت (%)	۲۴	۱۵
سابقه بیماری کرونر (%)	۳	۸
گلوکز خون (mg/dL)	168 ± 83	149 ± 61
انفارکتوس قدامی، تعداد (%)	۱۱ (۳۳/۳)	۱۴ (۳۶/۸)
انفارکتوس تحتانی، تعداد (%)	۱۲ (۳۶/۴)	۱۷ (۴۴/۷)
سایر موارد (خلفی، لترال، ...) تعداد (%)	۱۰ (۳۰/۳)	۷ (۱۸/۴)

*اختلاف دو گروه در هیچ موردی معنی‌دار نبود.

اختلاف میانگین حداکثر مقدار سطح آنزیم cTnI در گروه تجربی ($20/13 \pm 12/46$ U/L) و در گروه شاهد ($20/11 \pm 10/62$ U/L)، معنی‌دار نبود. با استفاده از آزمون اندازه‌گیری مکرر واریانس، اختلاف قابل توجهی بین دو گروه از نظر سطح سرمی آنزیم تروپونین و حداکثر مقدار آنها در بدو ورود، ۱۶ و ۲۴ ساعت بعد وجود نداشت (جدول شماره ۲).

جدول شماره ۲: توزیع مبتلایان به انفارکتوس میوکارد دریافت‌کننده GIK و گروه شاهد آنان براساس میانگین آنزیم تروپونین I (U/L)

گروه شاهد (۳۹ نفر)	گروه GIK (۳۳ نفر)	تروپونین I (U/L)
$1/30 \pm 2/41$	$0/79 \pm 1/03$	بدو ورود
$20/11 \pm 10/62$	$20/13 \pm 12/46$	۱۶ ساعت بعد
$9/15 \pm 8/95$	$14/59 \pm 10/88$	۲۴ ساعت بعد

میانگین حداکثر مقدار آنزیم کراتینین کیناز (CK) در گروه GIK، 2165 ± 1495 U/L و در گروه شاهد 1830 ± 1524 U/L در ۱۶ ساعت پس از بستری برآورد شد ($p = 0/13$). میانگین حداکثر مقدار آنزیم CKMB در گروه مورد 152 ± 119 و در گروه شاهد 138 ± 128 U/L بود ($p = 0/30$). با استفاده از آزمون اندازه‌گیری مکرر واریانس، اختلاف قابل توجهی بین دو گروه از نظر سطح سرمی آنزیم‌های کراتینین کیناز و کراتینین کیناز MB و حداکثر مقدار آنها در بدو ورود، ۱۶ و ۲۴ ساعت بعد وجود نداشت (جدول شماره ۳ و ۴). البته آزمون آنالیز واریانس داده‌های تکراری نشان داد تفاوت مقادیر آنزیم‌ها در زمانهای صفر و ۱۶ و ۲۴ از نظر آماری معنی‌دار می‌باشد، ولی تفاوت دو گروه از نظر آماری معنی‌دار نیست. به عبارتی، در هر دو گروه مقادیر آنزیم‌ها در بدو ورود در کمترین میزان قرار داشت، که در ۱۶ ساعت پس از بستری به حداکثر رسید، و پس از آن کاهش یافت.

جدول شماره ۳: توزیع مبتلایان به انفارکتوس میوکارد دریافت‌کننده GIK و گروه شاهد براساس میانگین آنزیم کراتینین کیناز (U/L)

گروه شاهد (۳۹ نفر)	گروه GIK (۳۳ نفر)	کراتینین کیناز (U/L)
270 ± 407	600 ± 1339	بدو ورود
1830 ± 1524	2165 ± 1495	۱۶ ساعت بعد
1268 ± 1270	1630 ± 1244	۲۴ ساعت بعد

جدول شماره ۴: توزیع مبتلایان به انفارکتوس میوکارد دریافت‌کننده GIK و گروه شاهد براساس میانگین آنزیم کراتینین کیناز MB (U/L)

گروه شاهد (۳۹ نفر)	گروه GIK (۳۳ نفر)	کراتینین کیناز MB (U/L)
31 ± 20	54 ± 114	بدو ورود
138 ± 128	152 ± 119	۱۶ ساعت بعد
86 ± 89	107 ± 119	۲۴ ساعت بعد

مقدار CK-MB در دو گروه GIK و شاهد تفاوتی ندارد (۱۳)، همچنین اندازه گیری کسر تخلیه ای بطن چپ توسط اکوکاردیوگرافی و ونتریکولوگرافی رادیونوکلئید، ۲/۷-۲/۵ روز پس از بستری شدن، تفاوت آماری قابل ملاحظه ای نشان نداد (۱۳)، که نتایج آن مشابه مطالعه حاضر بود. در مطالعه GIPS-II (۱۳)، نیز اندازه بافت انفارکته براساس سطح CK در دو گروه، مشابه گزارش شد (۱۴). پژوهش Chaudhuri در سال ۲۰۰۴ (۱۵)، با اندازه گیری میزان CK-MB در ۸ نوبت نشان داد حداکثر مقدار آنزیم CK-MB در گروه GIK زودتر ایجاد می شود که این خود می تواند دلیل برقراری سریع تر جریان خون باشد. Chaudhuri و همکارانش، سطح گلوکز خون را بین ۸۰-۱۲۰ mg/dl حفظ کردند، در حالی که در مطالعه حاضر کنترل شدید سطح گلوکز خون صورت نگرفت، و متوسط سطح گلوکز پس از ۶ ساعت در گروه GIK به طور قابل ملاحظه ای از گروه شاهد بیشتر بود. بنابراین اثرات سوء هیپرگلیسمی می تواند اثرات مفید انسولین را پوشانده و باعث بی اثر شدن GIK بر اندازه بافت انفارکته شود. لذا توصیه می گردد در مطالعات آینده به سطح گلوکز خون توجه شود. مطالعه دیگری در سال ۲۰۰۵ نیز توسط مصطفی یازیزی بر روی ۵۲ بیمار (۱۶) مبتلا به انفارکتوس بدون بالا رفتن قطعه ST که قرار بود تحت PCI (Primary Percutaneous Coronary Intervention) الکیتیو قرار گیرند، صورت گرفت و گلوکز انسولین پتاسیم برای جلوگیری از آسیب میوکاردا طی PCI، ۲۴ ساعت قبل از عمل آغاز و تا یک ساعت بعد ادامه یافت. سطح تروپونین I در ۱۲ و ۲۴ ساعت پس از MI در گروهی که GIK دریافت کرده بودند نسبت به گروه کنترل کمتر بود (۹). اختلاف بین دو مطالعه نشان می دهد زمان تجویز گلوکز انسولین پتاسیم برای اعمال اثرات مثبت متابولیک مهم می باشد، به طوری که در پژوهش یازیزی که بیماران الکیتیو قبل از عمل تحت درمان قرار داشتند انسولین اثرات متابولیک خوبی داشت، ولی در مطالعه حاضر که بیماران پس از ابتلا به انفارکتوس مراجعه کرده بودند و تا ۱۲ ساعت پس از شروع علائم به مطالعه وارد شدند، انسولین اثرات مثبتی نداشت. همچنین در مطالعه یازیزی، انسولین با دوز بیشتری (۳۰۰ واحد) تجویز شد که می تواند توجه کننده اختلاف بین این دو مطالعه باشد. همچنین در پژوهش دیگری توسط Ranasinghe (سال ۲۰۰۵)، به بیماران تحت عمل CABG (Coronary Artery Bypass Graft) GIK بلافاصله پس

عوارض سرم GIK در بیماران به صورت دو مورد فلیت شدید (۶/۰۶٪) مشاهده گردید، ولی موردی از هیپرکالمی دیده نشد. سطح گلوکز خون در بدو ورود در گروه مورد 168 ± 83 mg/dl و در گروه شاهد 149 ± 61 mg/dl بود ($p=0/25$)، در حالی که پس از ۶ ساعت گلوکز خون در گروه GIK (212 ± 13 mg/dl) از گروه شاهد (142 ± 46 mg/dl) بیشتر بود که این تفاوت از نظر آماری معنی دار می باشد ($p=0/006$).

بحث

نتایج این مطالعه نشان داد تجویز انسولین بر اندازه بافت انفارکته در بیماران مبتلا به انفارکتوس میوکاردا (STEMI) که همزمان تحت درمان با استرپتوکیناز قرار می گیرند، تأثیر ندارد. مطالعه حاضر نشان داد حداکثر مقدار آنزیم CK، MB، CK، و TnI، ۱۶ ساعت پس از بستری بوده است، ولی تجویز GIK تأثیری بر سطح هیچ یک از بیومارکرها قلبی ندارد. این نخستین باری است که اثر GIK بر تروپونین I در بیماران تحت درمان با داروی ترومبولیتیک بررسی شده است که پیش آگهی آن نسبت به سایر بیومارکرها نیز بیشتر می باشد. در مطالعات حیوانی تجویز انسولین همزمان با ترومبولیتیک باعث کاهش اندازه بافت انفارکته تا ۴۵٪ شده است (۱۲). اختلاف نتیجه بین تحقیقات حیوانی و انسانی می تواند به دلیل اختلاف پرفوزیون باشد، به طوری که میوکاردا نازک تر به ایسکمی مقاوم تر بوده و پتانسیل بیشتری برای بهبودی پس از انفارکتوس نسبت به میوکاردا ضخیم در انسان دارد. مطالعات پیشین در مورد اثرات GIK در بیماران مبتلا به انفارکتوس میوکاردا، متناقض بوده است. متآنالیز انجام شده توسط Beatt و Fath-Ordoubadi، تجویز GIK را سودمند دانسته است (۵)، ولی تحقیقات انجام شده در این متآنالیز قدیمی بوده و هیچ کدام از بیماران درمان ترومبولیتیک را دریافت نکرده اند. در شرایطی که برقراری مجدد جریان خون به میزان کافی توسط درمان ترومبولیتیک صورت گیرد؛ GIK نقش محدودی در نجات سلول های میوکاردا خواهد داشت. به طوری که در دو مطالعه II CREAT-ECLA و DIAGAMI-II اثر سودمندی از GIK گزارش نشده است (۶، ۷). در مطالعه ای که توسط Van (سال ۲۰۰۵) در هرست انجام شد، مشخص گردید الگو و حداکثر

از بیهوشی تا ۶ ساعت پس از برداشتن کلامپ آنورت تجویز شد، که در نتیجه سطح آنزیم تروپونین در گروه GIK ($n=157$) ۶ ساعت بعد کمتر از گروه شاهد ($n=160$) بود. به نظر می‌رسد زمانی که GIK قبل از درمان ترومبولیتیک تجویز شود می‌تواند سطح تروپونین را کاهش دهد. بنابراین پیشنهاد می‌گردد در مطالعات بعدی تجویز گلوکز انسولین پتاسیم قبل از شروع درمان ترومبولیتیک مدنظر قرار گیرد و از همان ابتدا برای بیماران مشکوک به انفارکتوس شروع شده و اثرات آن مورد بررسی قرار گیرد (۱۷). در مطالعه Revival (Reevaluation of the Intensified Venous Metabolic Support for Acute Infarct Size Limitation) در سال ۲۰۰۴ که بر روی ۳۱۲ بیمار به همان روش انجام شد، مشخص گردید تجویز GIK بی‌تأثیر بوده و فقط در افراد دیابتی ایندکس بهبود میوکارد با ۹۹ نسبت به گروه کنترل می‌باشد (۱۸). اخیراً در یک مطالعه مروری بیان شد بیشتر تحقیقات به این نتیجه دست یافته‌اند که تجویز GIK بر ساینز بافت انفارکته براساس سطح آنزیم کراتینین کیناز و CK-MB بی‌تأثیر بوده است و تنها مطالعه

Revival، بهبودی در گروه دیابتی‌ها را نشان می‌دهد (۱۹). مطالعه حاضر نیز عدم تأثیر این محلول را با استفاده از بررسی آنزیم تروپونین تأیید کرده است. بنابراین، فعلاً درمان با GIK در بیماران مبتلا به STEMI توصیه نمی‌شود. یکی از محدودیت‌های این پژوهش نمونه‌گیری از یک مرکز بود که تعمیم آن را محدود می‌ساخت، لذا توصیه می‌گردد مطالعات بعدی به‌صورت چند مرکزی در کل کشور انجام شود.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد در بیماران مبتلا به انفارکتوس قلبی، تجویز انسولین تأثیری بر اندازه بافت انفارکته ندارد. این طرح مصوب شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی سبزوار به شماره ۳۸۶۰۱۰۱۱۸ مورخ ۸۶/۱۲/۲۰ می‌باشد و هزینه‌های آن توسط شورای مذکور پرداخت شده است.

شماره ثبت: irct:

IRCT138804302210N1

References:

1. Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial Reperfusion Injury. *N Engl J Med* 2007 Sep 13;357(11):1121-35.
2. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary Angioplasty Versus Intravenous Thrombolytic Therapy for Acute Myocardial Infarction: A Quantitative Review of 23 Randomised Trials. *Lancet* 2003 Jan 4;361(9351):13-20.
3. Riksen NP, Hausenloy DJ, Yellon DM. Erythropoietin: Ready for Prime-Time Cardioprotection. *Trends Pharmacol Scie* 2008 May; 29(5):258-67.
4. Hendrickson SC, St Louis JD, Lowe JE, Abdel-aleem S. Free Fatty Acid Metabolism During Myocardial Ischemia and Reperfusion. *Mol Cell Biochem* 1997 Jan; 166(1-2):85-94.
5. Fath-Ordoubadi F, Beatt KJ, et al. Glucose-Insulin-Potassium Therapy for Treatment of Acute Myocardial Infarction: An Overview of Randomized Placebo-Controlled Trials. *Circulation* 1997 Aug 19;96(4):1152-6.
6. Mehta SR, Yusuf S, Diaz R, Zhu J, Pais P, Xavier D, et al. Effect of Glucose-Insulin-Potassium Infusion on Mortality in Patients with Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: The Create-ecla Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2005 Jan 26;293(4):437-46.
7. Malmberg K, Ryden L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein 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. *Eur Heart J* 2005 Apr; 26(7):650-61.
8. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial Infarction Redefined: A Consensus Document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000 Sep; 36(3):959-69.
9. Newby LK, Roe MT, Chen AY, Ohman EM, Christenson RH, Pollack CV, et al. Frequency and Clinical Implications of Discordant Creatine Kinase-MB and Troponin Measurements in Acute Coronary Syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2006 Jan 17;47(2):312-8.
10. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, et al. Management of Acute Myocardial Infarction in Patients Presenting with Persistent ST-Segment Elevation: The Task Force on the Management of ST-

Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008 Dec; 29(23):2909-45.

11. Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr, King SB, Anderson JL, Antman EM, et al. 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update): A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2009 Dec 1;120(22):2271-306.
12. Jonassen AK, Sack MN, Mjos OD, Yellon DM. Myocardial Protection by Insulin at Reperfusion Requires Early Administration and Is Mediated Via Akt and p70s6 Kinase Cell-Survival Signaling. *Circ Res* 2001 Dec 7;89(12):1191-8.
13. Van Der Horst IC, Ottervanger JP, Van 't Hof AW, Reiffers S, Miedema K, Hoorntje JC, et al. The Impact of Glucose-Insulin-Potassium Infusion in Acute Myocardial Infarction on Infarct Size and Left Ventricular Ejection Fraction [ISRCTN56720616]. *BMC Med* 2005;3:9.
14. Timmer JR, Svilaas T, Ottervanger JP, Henriques JP, Dambrink JH, Van Den Broek SA, et al. Glucose-Insulin-Potassium Infusion in Patients with Acute Myocardial Infarction Without Signs of Heart Failure: The Glucose-Insulin-Potassium Study (GIPS)-II. *J Am Coll Cardiol* 2006 Apr 18;47(8):1730-1.
15. Chaudhuri A, Janicke D, Wilson MF, Tripathy D, Garg R, Bandyopadhyay A, et al. Anti-inflammatory and Profibrinolytic Effect of Insulin in Acute ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation* 2004 Feb 24;109(7):849-54.
16. Mustafa Yazici, Sabri Demircan, Kenan Durna, Erdogan Yasar, Zeydin Acar, Mahmut Sahin. Effect of Glucose-insulin-potassium Infusion on Myocardial Damage Due to Percutaneous Coronary Revascularization. *Am J Cardiol* 2005 Dec 1;96 (11): 1517-1520.
17. Ranasinghe A, Quinn D, Pagano D, Edwards N, Farouqi M, Graham T, et al. Glucose-Insulin-Potassium and Triiodothyronine Individually Improve Hemodynamic Performance and Are Associated With Reduced Troponin I Release after On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting. *Circulation* 2006 July; 114(1suppl):I245-250.
18. Pache J, Kastrati A, Mehilli J, Bollwein H, Ndrepepa G, Schuhlen H, et al. A Randomized Evaluation of the Effects of Glucose-Insulin-Potassium Infusion on Myocardial Salvage in Patients with Acute Myocardial Infarction Treated with Reperfusion Therapy. *Am Heart J* 2004;148(1):e3.
19. Kloner RA, Nesto RW. Glucose-Insulin-Potassium for Acute Myocardial Infarction: Continuing Controversy over Cardio Protection. *Circulation* 2008 May; 117(19):2523-2533.