

## Stres hiperglikemija u akutnom infarktu miokarda sa elevacijom ST segmenta

Danijela Đorđević Radojković, Goran Koraćević, Miodrag Damjanović, Milan Pavlović, Svetlana Apostolović, Zoran Perišić, Aleksandar Stojković, Ružica Janković Tomašević, Sonja Šalinger Martinović, Snežana Ćirić Zdravković, Dragana Stanojević

Klinika za kardiovaskularne bolesti, KC Niš

### Sažetak

Stres hiperglikemija (SH) predstavlja povišen nivo glukoze u krvi, kao rezultat neurohumoralne aktivacije u telu izloženom stresu. U akutnom infarktu miokarda (AIM) ona je udružena sa većim rizikom intrahospitalnog mortaliteta, ali još postoje kontroverze da li je marker povećanog dugoročnog rizika. Različitim mehanizmima hiperglikemija može imati direktne štetne efekte na ishemijski miokard, a insulinom postignuta normoglikemija može da umanjí neke od njih. Visoka glikemija je značajniji prediktor lošeg ishoda kod pacijenata bez prethodnog DM nego kod dijabetičara. SH nije samo marker lošeg stanja već dovodi do pogoršanja funkcije LK tokom AIM. Pacijentima sa SH treba uraditi HbA1c. Ukoliko je  $\geq 6,5\%$ , smatra se da je pacijent dijabetičar. Ako postoji hiperglikemija na prijemu bez prethodnog DM, a HbA1c je  $<6,5\%$ , preporučuje se OGTT, 7 do 28 dana nakon AKS. Tokom hospitalizacije u jedinici intenzivne nege, insulin treba dati svim pacijentima sa glikemijom na prijemu  $\geq 10,0$  mmol/L, do ciljnih vrednosti 7,7–10 mmol/L.

**Cljučne reči** hiperglikemija, STEMI

Stres hiperglikemija (SH) predstavlja povišen nivo glukoze u krvi kao rezultat neurohumoralne aktivacije u telu izloženom stresu. Neurohumoralni procesi uključuju povećanu sekreciju kortizola, kateholamina, glukagona, hormona rasta, kao i smanjenu sekreciju insulina i smanjeno iskorišćavanje glukoze u tkivima.

Visoka glikemija pri prijemu, SH, marker je visokog rizika u mnogim akutnim stanjima kao što su moždani udar, sepsa, trauma.<sup>1</sup> Stres hiperglikemija u akutnom infarktu miokarda (AIM) udružena je sa većim rizikom intrahospitalnog mortaliteta, ali još postoje kontroverze da li je ona marker povećanog dugoročnog rizika.<sup>2</sup>

Različitim mehanizmima hiperglikemija može imati direktne štetne efekte na ishemijski miokard. Ona dovodi do endotelne i mikrovaskularne disfunkcije, što doprinosi pojavi no-reflow fenomena i remodelovanja leve komore (LK). Takođe, smanjuje kolateralnu cirkulaciju i ishemijsko prekondicioniranje, što ponovo vodi ka remodelovanju LK. Produžava QT interval, čime povećava učestalost ventrikularnih poremećaja ritma. Hiperglikemija je udružena sa protrombotskim stanjem, povećanim markerima vaskularne inflamacije i povećanim stvaranjem slobodnih kiseoničnih radikala, kao i većom koncentracijom slobodnih masnih kiselina, insulinom rezistencijom i poremećenim iskorišćavanjem glukoze, što povećava potrošnju kiseonika i potencijalno pogoršava ishemiju.<sup>3,4</sup>

Imajući u vidu brojne štetne efekte hiperglikemije na

kardiovaskularni sistem, moguće je da loša kontrola glikemije tokom hospitalizacije direktno utiče na ishod pacijenata sa AIM.<sup>5</sup> Insulinom postignuta normoglikemija može da umanjí neke od štetnih efekata hiperglikemije.

Koristi od primene insulinske terapije u normalizovanju vrednosti glikemije u akutnom koronarnom sindromu (AKS) su:

- koronarna vazodilatacija;
- popravlanje endotelne funkcije;
- antiinflamatorni efekat;
- antitrombotski efekat.<sup>6</sup>

Antiinflamatorni efekat insulina je dokazan smanjenjem nivoa C reaktivnog proteina nakon AIM i nakon aorto-koronarnog by-passa.<sup>7</sup> Insulin takođe smanjuje stvaranje slobodnih kiseoničnih radikala, ima profibrinolitik i antiapoptotički efekat i može da poboljša miokardnu perfuziju.<sup>7,8</sup> Periproceduralna terapija hiperglikemije insulinom u sklopu AIM je bitna u prevenciji no-reflow fenomena. Dokazano je da je postojanje hiperglikemije nezavisni prediktor pojave no-reflow fenomena.<sup>9</sup>

Međutim, samo davanje insulina, bez postizanja normoglikemije, ne popravljá ishod. Da li će insulinom postignuta normoglikemija popraviti preživljavanje i smanjiti komplikacije kod pacijenata sa AIM još nije jasno dokazano. Razlozi nedostatka dovoljno dokaza su: veoma raznolik dizajn studija, uključivanje samo pacijenata sa DM ili svih pacijenata sa SH, različita ciljna vrednost glikemije, nemogućnost da se dostigne ciljna vrednost glikemije.

Visoka glikemija je značajniji prediktor lošeg ishoda kod pacijenata bez prethodno poznatog DM nego kod dijabetičara. Moguća objašnjenja ove pojave su sledeća:

- Neki od pacijenata sa hiperglikemijom verovatno imaju DM koji nije adekvatno prepoznat niti lečen pre hospitalizacije.
- Pacijenti sa SH u AIM, a bez poznatog DM, verovatno neće biti lečeni insulinom, čak i kada su vrednosti glikemije značajno povišene.
- Najzad, moguće je i da je viši nivo stresa (veća težina bolesti) potreban za postizanje sličnog nivoa glikemije kod pacijenata bez DM u odnosu na dijabetičare.<sup>5</sup>

Pokazano je da postojanje SH nije samo marker lošeg stanja, već dovodi do pogoršanja funkcije LK tokom AIM bez obzira na prethodno postojanje DM.<sup>10,11,12</sup> U eri upotrebe fibrinolitika pokazano je da je kratkoročni i dugoročni rizik od umiranja povećan i direktno korelira sa vrednostima hiperglikemije.<sup>2,13</sup>

Ipak, javljaju se razni metodološki problemi u nastojanju da se efikasnije koristi hiperglikemija kao pokazatelj lošeg intrahospitalnog ishoda u AIM. Jedan od njih je nepostojanje dogovora koje vrednosti glikemije bi trebalo smatrati SH.<sup>14</sup> Prema najnovijim preporukama Evropskog udruženja kardiologa za lečenje infarkta sa elevacijom ST segmenta (STEMI), nivo glikemije treba držati ispod 11,2 mmol/L insulinom, uz izbegavanje hipoglikemije (<5 mmol/L).<sup>15</sup>

Da SH nije samo marker, već i kauzalni činilac,<sup>16,17</sup> može se naslutiti iz patofiziološke analize<sup>3,4</sup> i nalaza da je prohodnost arterije odgovorne za AIM nakon primene fibrinolitika povezana sa glikemijom pri prijemu nezavisno od davanja klopidogrela.<sup>18</sup> Korist primene insulina nije samo u postizanju normoglikemije, već u popravljaju efikasnosti reperfuzije efektima na mikrocirkulaciju, smanjenjem agregabilnosti trombocita i olakšavanjem trombolize.<sup>19</sup>

Mehanizmi ishemije i oštećenja kardiomiocita, a time i funkcije LK, od čega najviše zavisi prognoza, veoma su složeni i na njih utiču brojni faktori. Jedan od metaboličkih faktora je glikemija. Učestalost hiperglikemije na prijemu kod pacijenata sa AKS je od 25 % do preko 50%.<sup>10</sup> U našem istraživanju, učestalost SH kod pacijenata sa STEMI bila je 39,3 %, a SH je definisana kao vrednost glukoze u krvi pri prijemu  $\geq 8$  mmol/L, prema prethodnoj ROC analizi.<sup>20</sup>

## Intrahospitalni i jednogodišnji mortalitet

SH se može posmatrati kao jedan od markera visokog intrahospitalnog mortaliteta bolesnika sa STEMI. Rezultati našeg istraživanja pokazuju da je glikemija pri prijemu  $\geq 8$  mmol/L kod pacijenata bez prethodnog DM, povećala rizik intrahospitalnog mortaliteta 6,4 puta, a jednogodišnjeg mortaliteta oko 2 puta.<sup>20</sup>

U retrospektivnoj analizi urađenoj na 141680 starijih pacijenata sa AIM, hiperglikemija je bila česta, retko tretirana, i udružena sa značajno većim rizikom intrahospitalnog i jednogodišnjeg mortaliteta kod pacijenata bez prethodno poznatog DM u odnosu na dijabetičare. Visok rizik perzistira i nakon korekcije za komorbiditete (prethodni infarkt i srčana insuficijencija) i težinu bolesti (viša Killip klasa, veći pik CK, viši nivo kreatinina, niža EF),<sup>2</sup> što upućuje na moguću kauzalnost.<sup>5</sup>

Meta-analiza 15 studija pokazala je da pacijenti bez DM, sa glikemijom na prijemu između 6,1 i 8,0 mmol/L, imaju 3,9 puta veći rizik intrahospitalnog mortaliteta u odnosu na pacijente bez DM sa nižom glikemijom. Kod pacijenata sa DM, tek glikemija na prijemu preko 10–11 mmol/L, umereno je povećavala rizik mortaliteta – 1,7 puta.<sup>10</sup>

U HI-5 studiji je pokazano da je 6-mesečni mortalitet značajno veći kod pacijenata koji su u AIM imali prosečnu vrednost glikemije tokom prvih 24 sata  $\geq 8$  mmol/L. Upotreba insulina per se nije značajno uticala na mortalitet.<sup>21</sup>

Analizom preko 3400 pacijenata uključenih u CLARITY-TIMI-28 studiju pokazano je da je 30-dnevni mortalitet najveći (10,4 %) u grupi pacijenata sa glikemijom na prijemu  $>11,1$  mmol/L, a najmanji (2,6 %) u grupi normoglikemičnih pacijenata (glikemija 4,5–5,5 mmol/L),  $p < 0,001$ .<sup>18</sup>

SH dobro korelira sa prisustvom srčane insuficijencije na prijemu.<sup>22</sup> Moguće objašnjenje značajno većeg intrahospitalnog mortaliteta u grupi pacijenata sa SH u odnosu na one bez SH i bez DM je izraženija aktivacija simpatičkog nervnog sistema i oslobađanje kateholamina i kortizola (zbog težeg infarkta), što dovodi i do SH i do lošije prognoze. Ali veća neurohumoralna aktivacija takođe može dovesti do izraženijeg ranog remodelovanja LK kod pacijenata sa SH koji prežive intrahospitalni period, što se nastavlja u posthospitalnom periodu, ali ne mora da značajno poveća jednogodišnji mortalitet.

Hiperglikemija nije samo marker kritičnih stanja, već medijator – doprinoseći faktor lošeg odgovora, koji se može modifikovati adekvatnom terapijom.<sup>19</sup>

Smanjenje nivoa glikemije udruženo je sa popravljajanjem 30-dnevnog i 6-mesečnog preživljavanja nakon AIM kod pacijenata bez prethodnog DM, ali ne kod dijabetičara. Nije bilo razlike između spontanog i insulinom izazvanog smanjenja nivoa glikemije. Prognostički značaj glikemije na prijemu i promena vrednosti glikemije tokom 24 sata, nije se razlikovao kod pacijenata koji su lečeni fibrinolizom i primarnom PCI. Rezultati ovog istraživanja ukazuju na potencijalnu korist lečenja hiperglikemije tokom prvih 24 sata od AIM.<sup>13</sup> Paradoks je da insulin zbog hiperglikemije pri prijemu češće dobijaju dijabetičari nego pacijenti bez prethodnog DM, iako bi oni mogli imati veću korist od terapije. Samo 5,6 % pacijenata sa AIM bez DM dobija insulin zbog hiperglikemije od 9,4–13,3 mmol/L, dok ga dobija 49 % pacijenata sa DM i ovakvim vrednostima glikemije.<sup>2</sup> Smanjenje glikemije za svakih 0,6 mmol/L između prijema i 24 sata, udruženo je sa 9 % smanjenja relativnog rizika 30-dnevnog mortaliteta i 8 % smanjenja rizika 6-mesečnog mortaliteta kod pacijenata bez prethodno dijagnostikovanog DM, sa glikemijom na prijemu  $\geq 7,8$  mmol/L.<sup>13</sup> Treba izbegavati hipoglikemiju. Insulinom uzrokovana hipoglikemija povećava mortalitet pacijenata sa STEMI.<sup>23</sup>

Nema randomizovanih kontrolisanih studija koje bi ispitivale efikasnost i bezbednost intenzivne insulinske terapije u cilju postizanja normoglikemije kod pacijenata sa AIM i hiperglikemijom koji nisu dijabetičari.<sup>13</sup>

## Funkcija leve komore

Funkcija LK je jedna od ključnih determinanti prognoze nakon infarkta miokarda. Nekroza dela srčanog mišića neminovno dovodi do narušavanja funkcije LK. Zbog toga se aktiviraju kompenzatorni mehanizmi koji, ako je područje nekroze malo, čuvaju funkciju LK, a ako je veliko, vremenom vode u remodelovanje LK. Remodelovanje LK obuhvata celularne, intersticijalne, molekularne i genetske promene, koje dovode do promena u veličini, obliku i funkciji LK nakon oštećenja miokarda. (24) Disfunkcionalni segment se inicijalno sastoji od mešavine nekrotičnog tkiva i vijabilnog tkiva, čiji je oporavak moguć uz adekvatnu reperfuziju i revaskularizaciju. Za oporavak vijabilnog miokarda značajna je očuvana mikrocirkulacija i kolateralna cirkulacija, koja može premostiti vreme do revaskularizacije.

Interesovanje za moguće efekte SH na remodelovanje LK je u porastu. Zapaženo je da dobra kontrola glikemije smanjuje remodelovanje LK i to smanjenjem oksidativnog stresa i inflamacije, što smanjuje apoptozu u periinfarktним regijama.<sup>25</sup> Istraživanje na 52 bolesnika sa prvim STEMI, koji su praćeni 6 meseci, pokazalo je da su neuspešna reperfuzija i SH jedini prediktori uvećanja LK. Za procenu veličine i funkcije LK korišćena je radionuklidna ventrikulografija, a SH je smatrana vrednost glikemije na prijemu preko 123,5 mg/dL.<sup>26</sup>

Bauters i saradnici su analizirali remodelovanje LK kod 162 pacijenta sa infarktom prednjeg zida i najmanje 3 akinetična segmenta na ehokardiografskom pregledu pre otpusta. Pacijenti su bili bez prethodno poznatog DM. Nađeno je da su SH (koja je definisana kao glikemija na prijemu  $\geq 7$  mmol/L) i skor regionalne zidne pokretljivosti, nezavisni prediktori remodelovanja LK tokom godinu dana praćenja. Remodelovanje je definisano kao porast EDV nakon godinu dana.<sup>27</sup>

U istraživanju urađenom na 75 pacijenata koji su imali STEMI i uspešno lećeni primarnom PCI, nađeno je univarijantnom analizom da je glikemija na prijemu prediktor remodelovanja LK (ehokardiografski, nakon godinu dana). Međutim, multivarijantna regresiona analiza pokazala je da su veći indeks skora regionalne zidne pokretljivosti na otpustu i niži nivo adiponektina nezavisni prediktori remodelovanja LK.<sup>28</sup> Kod 209 pacijenata sa prvim AIM prednjeg zida, remodelovanje LK je bilo veće u grupi sa glikemijom na prijemu  $\geq 10$  mmol/L. Remodelovanje LK je definisano kao porast EDV indeksa 6 meseci nakon AIM u odnosu na vrednost neposredno nakon PCI, mereno levom ventrikulografijom.<sup>29</sup> Sličan rezultat dobijen je u istraživanju japanskih autora. Nakon uspešne reperfuzije kod 131 pacijenta sa STEMI, nezavisni prediktori remodelovanja LK bili su glikemija natašte i broj mononuklearnih ćelija u perifernoј krvi. Remodelovanje LK je definisano kao porast EDV indeksa LK  $\geq 10$  % na levoj ventrikulografiji nakon 6 meseci.<sup>30</sup> Yoon i saradnici su uključili 758 pacijenata sa AIM (STEMI i NSTEMI) i pratili ih 6 meseci. Porast EDV indeksa LK na ehokardiografskom pregledu nakon 6 meseci smatran je progresivnom dilatacijom LK. U grupi pacijenata koji su imali progresivnu dilataciju LK, prosečna vrednost glikemije bila je značajno veća. Međutim, nezavisni prediktori remodelovanja LK bili su pogoršanje sistolne funk-

cije LK, visok skor regionalne zidne pokretljivosti i dislipidemija, ali ne i vrednost glikemije.<sup>31</sup> U našem istraživanju, na 275 pacijenata sa STEMI, pokazano je da SH utiče na remodelovanje LK kod pacijenata bez prethodnog DM, procenjeno ehokardiografski značajnim povećanjem EDV tokom godinu dana.<sup>20</sup>

Može se zaključiti da među do sada objavljenim istraživanjima na temu povezanosti SH i remodelovanja LK postoje brojne metodološke razlike. Uključivani su pacijenti sa STEMI, ali i svi pacijenti sa AIM ili samo pacijenti sa STEMI prednjeg zida, pacijenti sa uspešnom reperfuzijom ili bez reperfuzije, pacijenti lećeni trombolizom ili primarnom PCI. Funkcija LK procenjivana je ehokardiografski, levom ventrikulografijom ili magnetnom rezonancom. U samo 4 istraživanja<sup>20,27,28,31</sup> korišćena je ehokardiografija, koja je najpogodnija i najdostupnija metoda u realnim uslovima. Ukupno gledano, u 6 studija je nađeno da postoji uticaj SH na postinfarktno remodelovanje LK<sup>20,25,26,27,29,30</sup>, dok u 2 to nije potvrđeno.<sup>28,31</sup> Rezultati većeg broja studija, kao i naši, da kod pacijenata sa SH u AIM dolazi češće do remodelovanja LK, mogu podržati stav da metaboličke abnormalnosti (SH) mogu dovesti do strukturnih promena i kliničkog pogoršanja (srćane insuficijencije i većeg mortaliteta). Još uvek je teško objasniti mehanizme kojima se to dešava. Jedno od mogućih objašnjenja je povećana agregabilnost trombocita u uslovima hiperglikemije.<sup>32</sup> To može dovesti do retromboze, koja povećava volumen stenozne koronarne arterije ili je okludira, što pogoršava sistolnu i dijastolnu funkciju LK i može da progredira ka srćanoј insuficijenciji. Povećana agregabilnost trombocita otežava i mikrocirkulaciju koja je neophodna za čuvanje funkcije LK. Analiza pacijenata ukljućenih u CLARITY-TIMI-28 studiju pokazala je da prolaznost infarktne arterije nakon fibrinolize zavisi od glikemije na prijemu, bez obzira na primenu klopidogetela.<sup>18</sup>

## Da li davanje insulina tokom AIM popravља prognozu pacijenata sa SH?

DIGAMI studija, na 620 pacijenata sa DM, pokazala je da intenzivna kontrola glikemije intravenskom infuzijom insulina u AIM, smanjuje mortalitet tokom jedne i 3, 4 godine praćenja.<sup>33</sup> Međutim, u DIGAMI-2 studiji, koja je uključila 1253 pacijenta sa AIM i DM, postignuta je slična kontrola glikemije insulinom i metabolićkom terapijom DM, i nije bilo razlike u mortalitetu između različito lećenih grupa.<sup>34</sup> Ali nijedna od ovih studija nije uključila pacijente sa SH bez prethodno poznatog DM. HI-5 je prva randomizovana studija intenzivne terapije insulinom u AMI koja je uključila i pacijente sa hiperglikemijom bez prethodno poznatog DM. Randomizovano je samo 244 pacijenta. Pokazala je da intenzivna kontrola glikemije insulinom u AIM značajno smanjuje učestalost srćane insuficijencije tokom hospitalizacije i reinfarkta tokom 3 meseca, ali nije bilo značajne razlike u mortalitetu.<sup>21</sup> CREATE-ECLA je randomizovana studija koja je ispitivala uticaj infuzije glukoze sa insulinom i kalijumom na mortalitet kod preko 20000 pacijenata sa AIM, ali su istu terapiju dobijali pacijenti sa hiperglikemijom i normoglikemijom na prijemu. Nije nađena ra-

zlika u 30-dnevnom mortalitetu između pacijenata lečene infuzijom i placebo. <sup>35</sup> U svim pomenutim studijama davanje insulina je kasnilo u odnosu na vreme prijema bolesnika oko 12 sati, što znači da glikemija nije regulisana u vreme reperfuzije. <sup>16</sup> Može se zaključiti da nedostaju velike randomizovane studije koje bi ispitivale način lečenja pacijenata sa SH bez prethodno poznatog DM u STEMI, i eventualni uticaj terapije insulinom na prognozu ovih bolesnika.

Sporno je i definisanje ciljnih vrednosti glikemije koje su udružene sa najboljim ishodom kod pacijenata sa AIM, kao i definisanje vrednosti glikemije pri prijemu, koja se smatra stres hiperglikemijom.

## Zaključak

Važeće preporuke Američkog udruženja kardiologa (AHA) kažu da treba intenzivno kontrolisati glikemiju kod pacijenata sa AIM i glikemijom preko 10 mmol/L, bez obzira na istoriju DM, i to intravenskim davanjem insulina, najbolje u infuziji, do postizanja normoglikemije, uz izbegavanje hipoglikemije. <sup>5</sup>

Francuska udruženja kardiologa i dijabetologa su postigla precizniji zajednički stav. Bez obzira na dijagnozu DM, potrebno je uraditi HbA1c. Ukoliko je  $\geq 6,5\%$ , smatra se da je pacijent dijabetičar. Ako postoji hiperglikemija na prijemu bez prethodno poznatog DM, a HbA1c je  $<6,5\%$ , preporučuje se OGTT, 7 do 28 dana nakon AKS. Tokom hospitalizacije u jedinici intenzivne nege kontinuiranu infuziju insulina treba dati svim pacijentima sa glikemijom na prijemu  $\geq 10,0$  mmol/L. Pacijentima sa prethodno poznatim DM nastaviti sa insulinom ako je preprandijalna glikemija  $\geq 7,77$  mmol/L. Ciljna vrednost glikemije je 7,7–10 mmol/L za većinu pacijenata. <sup>36</sup> Evropsko udruženje kardiologa i endokrinologa još nisu postigla saglasnost oko vrednosti glikemije koju treba smatrati SH, ciljnih vrednosti glikemije u AIM i načina lečenja SH, što ovoj temi daje na značaju.

Ukazujemo na jednostavan, lako dostupan i jeftin marker prognoze, koji je moguće relativno lako pratiti i korigovati, što se u praksi retko čini. Preporuke kada davati insulin pacijentima bez DM, sa AIM i SH, razlikuju se od udruženja do udruženja, što ovu temu čini aktuelnom. U našim uslovima, pacijentima sa SH u AIM insulin dajemo intravenski u pojedinačnim dozama na svaki sat do ciljnih vrednosti ispod 10 mmol/L, često u saradnji sa endokrinolozima.

## Literatura

1. Gearhart M, Parbhoo S. Hyperglycemia in the critically ill patient. *AACN Clin Issues*. 2006;17:50-55.
2. Kosiborod M, Rathore SS, Inzucchi SE, et al. Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction: Implications for patients with and without recognized diabetes. *Circulation* 2005;111:3078-3086.
3. Undas A, Wiek I, Stépien E, Zmudka K, Tracz W. Hyperglycemia is associated with enhanced thrombin formation, platelet activation, and fibrin clot resistance to lysis in patients with acute coronary syndrome. *Diabetes Care* 2008;31(8):1590-1595.
4. Takahashi T, Hiasa Y, Ohara Y, et al. Acute hyperglycaemia prevents the protective effect of pre-infarction angina on microvascular function after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Heart* 2008;94(11):1402-1406.
5. Deedwania P, Kosiborod M, Barrett E, et al. Hyperglycemia and Acute Coronary Syndrome. A Scientific Statement From the American Heart Association Diabetes Committee of Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2008;117:1610-1619.
6. Members of the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Study Group. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-2559.
7. Chaudhuri A, Janicke D, Wilson MF, et al. Anti-inflammatory and profibrinolytic effect of insulin in acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Circulation* 2004;109:849-854.
8. Lautamaki R, Airaksinen KE, Seppanen M, et al. Insulin improves myocardial blood flow in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes* 2006;55:511-516.
9. Iwakura K, Ito H, Ikushima M, et al. Association between hyperglycemia and the no-reflow phenomenon in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1-7.
10. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and increased risk after myocardial infarction in patients without diabetes: A systematic overview. *Lancet* 2000;355:773-778.
11. Wahab NN, Cowden EA, Pearce NJ, Gardner MJ, Merry H, Cox JL on behalf of the ICONS 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.
12. Stranders I, Diamant M, van Gelder RE, et al. Admission blood glucose level as risk indicator of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2004;164:982-988.
13. Goyal A, Mahaffey KW, Garg J, et al. 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* 2006;27:1289-1297.
14. Ceriello A. Acute hyperglycaemia: a 'new' risk factor during myocardial infarction. *Eur Heart J* 2005;26:328-331.
15. Steg G, James KS, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33:2569-2619.
16. Anantharaman R, Heatley M, Weston C. Hyperglycaemia in acute coronary syndromes: risk-marker or therapeutic target? *Heart* 2009;95:697-703.
17. Lavi S, Kapeliovich M, Gruberg L, et al. Hyperglycemia during acute myocardial infarction in patients who are treated by primary percutaneous coronary intervention: impact on long-term prognosis. *Int J Cardiol* 2008;123(2):117-122.
18. Pinto DS, Kirtane AJ, Pride YB, et al. CLARITY-TIMI 28 Investigators. Association of blood glucose with angiographic and clinical outcomes among patients with ST-segment elevation myocardial infarction (from the CLARITY-TIMI-28 study). *Am J Cardiol* 2008;101(3):303-307.
19. Zarich SW, Nesto RW. Implications and Treatment of Acute Hyperglycemia in the Setting of Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 2007;115:e436-e439.
20. D. Djordjevic-Radojkovic, G. Koracevic, D. Stanojevic, M. Damjanovic, S. Apostolovic, M. Pavlovic. Stress hyperglycemia in acute ST-segment elevation myocardial infarction is a marker of left ventricular remodeling. *Acute Card Care* 2013;15(2):38-43.
21. 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;29:765-770.
22. Kadry Z, Danchin N, Vaur L, et al. Major impact of admission glycaemia on 30 day and one year mortality in non-diabetic patients admitted for myocardial infarction: results from the nationwide FrenchUSIC 2000 study. *Heart* 2006;92:910-915.
23. Kosiborod M, Inzucchi SE, Goyal A, et al. Relationship between spontaneous and iatrogenic hypoglycemia and mortality in patients hospitalized with acute myocardial infarction. *JAMA* 2009;301:1556-1564.
24. Cohn JN, Ferrari R, Scarpe N. Cardiac remodeling-concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:569-582.

25. Marfella R, Di Filippo C, Portoghese M, et al. Tight glycemic control reduces heart inflammation and remodeling during acute myocardial infarction in hyperglycemic patients. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(16):1425-1436.
26. Nicolau JC, Maia LN, Vitola JV, Mahaffey KW, Machado MN, Ramires JA. Baseline glucose and left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *J Diabetes Complications* 2007;21(5):294-299.
27. Bauters C, Ennezat PV, Tricot O, et al. REVE Investigators. Stress hyperglycaemia is an independent predictor of left ventricular remodelling after first anterior myocardial infarction in non-diabetic patients. *Eur Heart J* 2007;28(5):546-552.
28. Piestrzeniewicz K, Luczak K, Maciejewski M, Drozd J. Low adiponectin blood concentration predicts left ventricular remodeling after ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Cardiol J* 2010;17(1):49-56.
29. An Y, Yamamuro A, Kaji S, et al. Association of admission hyperglycemia with impaired coronary flow velocity pattern and left ventricular remodeling in patients with acute anterior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(10s1):A189. E1766.
30. Aoki S, Nakagomi A, Asai K, et al. Elevated peripheral blood mononuclear cell count is an independent predictor of left ventricular remodeling in patients with acute myocardial infarction. *J Cardiol* 2011;57(2):202-207.
31. Yoon HJ, Jeong MH, Bae JH, et al. Dyslipidemia, low left ventricular ejection fraction and high wall motion score index are predictors of progressive left ventricular dilatation after acute myocardial infarction. *Korean Circ J* 2011;41(3):124-129.
32. Vivas D, García-Rubira JC, Bernardo E, et al. Influence of HbA1c levels on platelet function profiles associated with tight glycemic control in patients presenting with hyperglycemia and an acute coronary syndrome : A subanalysis of the CHIPS Study ("Control HI perglucemia y Actividad Plaquetaria en Pacientes con Síndrome Coronario Agudo"). *J Thromb Thrombolysis* 2013;35(2):165-174.
33. Malmberg K, for DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. Prospective, randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *BMJ* 1997;314:1512-1515.
34. Malmberg K, Ryden L, Wedel H, et al; DIGAMI 2 Investigators. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J* 2005;26:650-661.
35. Mehta SR, Yusuf S, Diaz R, et al. CREATE-ECLA Trial Group. 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.
36. Vergès B, Avignon A, Bonnet F, et al; Diabetes and Cardiovascular Disease study group of the Société francophone du diabète (SFD), in collaboration with the Société française de cardiologie (SFC). Consensus statement on the care of the hyperglycaemic/diabetic patient during and in the immediate follow-up of acute coronary syndrome. *Diabetes Metab* 2012;38(2):113-127.

## Abstract

### **Stress hyperglycemia in ST elevation myocardial infarction**

*Danijela Đorđević Radojković, Goran Koračević, Miodrag Damjanović, Milan Pavlović, Svetlana Apostolović, Zoran Perišić, Aleksandar Stojković, Ružica Janković Tomašević, Sonja Šalinger Martinović, Snežana Čirić Zdravković, Dragana Stanojević*

*Clinic for cardiovascular diseases, Clinical center of Nis*

*Stress hyperglycemia (SH) is elevated plasma glucose level as result of activation of neurohormonal processes in the body exposed to stress. SH in AMI is associated with high risk of in-hospital mortality. It is still controversial if SH is the marker of high post-hospital risk. Hyperglycemia can have direct detrimental effects on ischemic myocardium through different mechanisms. Normoglycemia achieved with insulin can reduce some of them. Hyperglycemia is more important predictor of bed outcome in patients without diabetes. SH is not only a marker of bed condition, but causal factor of worsening LV function in AMI. In patients with SH, it is necessary to perform HbA1c. If it is  $\geq 6.5\%$ , patient is diabetic. If it is  $<6.5\%$ , it is necessary to perform OGTT 7-28 days after ACS. During hospitalization in ICU, patients with glycemia on admission  $\geq 10.0$  mmol/L should be treated with insulin to the target values 7.7-10 mmol/L.*

**Key words:** hyperglycemia, STEMI