

Μεταβολική προστασία του διαλύματος γλυκόζης – ινσουλίνης – καλίου σε διαβητικούς ασθενείς με θρομβολυθέν οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου

ΙΑ. Βογιατζής
Θ. Καραμήτσος
Μ. Καχριμανίδου¹
Ε. Καμπίτση
Π. Προδρομίδης
Δ. Σαμανίδης
ΙΜ. Βογιατζής

Περίληψη

Σκοπός της μελέτης ήταν η εκτίμηση της επίδρασης του διαλύματος γλυκόζης – ινσουλίνης – καλίου (ΓΙΚ), χορηγούμενο στην οξεία φάση ενός θρομβολυθέντος ΟΕΜ, σε διαβητικούς ασθενείς, στην κλινική πορεία και έκβαση των ασθενών αυτών (νοσοκομειακή, 30 ημέρες μετεμφραγματικά). **Υλικό και Μέθοδοι:** Μελετήθηκαν 266 διαβητικοί ασθενείς με ΟΕΜ που έλαβαν θρομβολυτική αγωγή μέσα σε 8 ώρες από την έναρξη της συμπτωματολογίας. 93 ασθενείς (Ομάδα Α: 53 άνδρες, 40 γυναίκες / μέσης ηλικίας: 66.35 ± 3.23 χρόνων) τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν διάλυμα ΓΙΚ (D/W 20%, 40 IU κρυσταλλική ινσουλίνη, 54 mEq K⁺ / lt) με ρυθμό 2ml/Kg/h (για 12 ώρες), ενώ οι υπόλοιποι 173 ασθενείς (Ομάδα Β: 129 άνδρες – 44 γυναίκες / μέσης ηλικίας 58.33 ± 18.10 χρόνων) δεν έλαβαν το διάλυμα. Εκτιμήθηκαν τα επιδημιολογικά, κλινικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά των ασθενών, η έκταση του εμφράγματος και η έκπτωση της λειτουργικότητας (υπερηχογραφικός προσδιορισμός του κλάσματος εξώθησης - ΚΕ). Επίσης καταγράφηκαν η θνητότητα και η επίπτωση επιπλοκών (συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, επανέμφραγμα, μετεμφραγματική στηθάγχη, αρρυθμίες) κατά τη διάρκεια της νοσοκομειακής νοσηλείας και 30 ημέρες μετά. **Αποτελέσματα:** Το ΚΕ διατηρήθηκε υψηλότερο στους ασθενείς της ομάδας Α έναντι των ασθενών της ομάδας Β (46.3 ± 7.29 έναντι 38.3 ± 5.31 / $p < 0.001$), παρόλο που η έκταση του εμφράγματος (peak CRK) δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντικές διαφορές. Η θνητότητα στην ομάδα Α ήταν 5% και 10,7% στην ομάδα Β ($p = 0.04$), ενώ 30 ημέρες μετά ανήλθε σε 6,35% και 12,2% αντίστοιχα ($p = 0,05$). Επίσης καταγράφηκε 8.4% μικρότερη πιθανότητα επιπλοκών στους ασθενείς της ομάδας Α (18,7% έναντι 27,5%, $p = 0,05$). **Συμπέρασμα:** Η μεταβολική προστασία που επιτυγχάνεται με το διάλυμα ΓΙΚ τις πρώτες ώρες του ΟΕΜ δρα συνεργικά με τη θρομβόλυση και οδηγεί σε σημαντική ελάττωση της θνητότητας και των επιπλοκών, ιδιαίτερα σε διαβητικούς ασθενείς.

Εισαγωγή

Η πρόωμη εμφάνιση στεφανιαίας νόσου και οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου (ΟΕΜ) είναι από τις πιο συχνές αιτίες θανάτου ανάμεσα στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη¹. Είναι

Καρδιολογική Κλινική,
Γενικό Νοσοκομείο Βέροιας
¹ Μικροβιολογικό Εργαστήριο

γνωστό ότι οι διαβητικοί ασθενείς παρουσιάζουν μεγαλύτερη θνητότητα και νοσηρότητα τόσο βραχυπρόθεσμα όσο και μακροπρόθεσμα μετά από ένα OEM σε σύγκριση με μη διαβητικούς ασθενείς². Η διαφορά αυτή στην θνητότητα εμφανίζεται ακόμη και μετά την εισαγωγή των νέων θεραπευτικών τεχνικών (νεότερα αντιθρομβωτικά, αντιαίμοπεταλιακά και ινωδολυτικά φάρμακα, αγγειοπλαστική με stents επικαλυμμένα με φαρμακευτικές ουσίες) οι οποίες ελάττωσαν τη συνολική θνητότητα από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου^{3,4,5}. Ως εξήγηση του φαινομένου αυτού έχει προταθεί το γεγονός ότι οι διαβητικοί ασθενείς έχουν πιο εκτεταμένη στεφανιαία νόσο με βλάβες που εντοπίζονται συχνά περιφερικότερα, ενώ πιθανολογείται ότι συνυπάρχει και ενός βαθμού καρδιακή δυσλειτουργία λόγω διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας και δυσλειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος⁶⁻⁸.

Οι περισσότερες προσπάθειες αντιμετώπισης του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου εντοπίζονται στην επίτευξη επαναιμάτωσης, παραγνωρίζοντας τη σημασία της μεταβολικής προστασίας του μυοκαρδίου τόσο κατά την ισχαιμική περίοδο όσο και αμέσως μετά την επαναιμάτωση. Η ιδέα της μεταβολικής προστασίας του ισχαιμικού μυοκαρδίου στηρίζεται στο γεγονός ότι η γλυκόζη μπορεί να μεταβολιστεί υπό αναερόβιες συνθήκες προσφέροντας έτσι τριφωσφορική αδενοσίνη (ATP) στα μυοκαρδιακά κύτταρα⁹. Επειδή η πρόσληψη της γλυκόζης προωθείται από την ινσουλίνη, διαλύματα γλυκόζης – ινσουλίνης – καλίου (ΓΙΚ) χρησιμοποιήθηκαν για πρώτη φορά στο OEM από τον Sodi-Pallares το 1962¹⁰.

Ο σκοπός της εργασίας μας ήταν η εκτίμηση της επίδρασης του διαλύματος ΓΙΚ στην κλινική πορεία και έκβαση διαβητικών ασθενών, κατά την οξεία φάση ενός θρομβολυθέντος OEM.

Υλικό και Μέθοδοι

Μελετήθηκαν 266 διαβητικοί ασθενείς με OEM που έλαβαν θρομβολυτική αγωγή εντός 8 ωρών από την έναρξη της συμπτωματολογίας. Κριτήρια εισόδου στην μελέτη ήταν η παρουσία συμπτωμάτων OEM (προκάρδιο άλγος διάρκειας >30 min) και τυπικών ηλεκτροκαρδιογραφικών ευρημάτων (ανάσπαση του ST διαστήματος τουλάχιστον 1 mm σε δύο ή περισσότερες απαγωγές των άκρων, ανάσπαση του ST διαστήματος τουλάχιστον 2 mm στις προκάρδιες απαγωγές ή πρωτοεμφανιζόμενο αποκλεισμό σκέλους). Κριτήρια απο-

κλεισμού από την μελέτη ήταν η ύπαρξη νεφρικής ανεπάρκειας (κρεατινίνη ορού >2 mg/dl) και υπερκαλιαιμίας (K^+ ορού >5,5 mEq/l).

Από την τυχαιοποίηση του ευρύτερου πληθυσμού των ασθενών με έμφραγμα μυοκαρδίου προέκυψαν όσον αφορά στους διαβητικούς ασθενείς οι εξής δύο ομάδες:

Ομάδα Α: 93 ασθενείς (53 άνδρες, 40 γυναίκες / μέσης ηλικίας: $66,35 \pm 3,23$ ετών) τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν διάλυμα ΓΙΚ για χρονικό διάστημα 12 ωρών από την στιγμή της εισαγωγής τους στη στεφανιαία μονάδα. Το διάλυμα ΓΙΚ περιείχε 20 gr γλυκόζης, 40 IU κρυσταλλικής ινσουλίνης ταχείας δράσης, 54 mEq K^+ και 7,500 IU μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης και χορηγήθηκε με ρυθμό 2 ml/kg/h.

Ομάδα Β: 173 ασθενείς (129 άνδρες – 44 γυναίκες / μέσης ηλικίας $58,33 \pm 18,10$ ετών) δεν έλαβαν το ΓΙΚ.

Εκτιμήθηκαν τα επιδημιολογικά, κλινικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά των ασθενών, η έκταση του εμφράγματος από τις τιμές των μυοκαρδιακών ενζύμων CPK/CK-MB και η έκπτωση της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας με υπερηχοκαρδιογραφικό προσδιορισμό του κλάσματος εξώθησης την 6^η-8^η ημέρα της νοσηλείας. Επίσης καταγράφηκε η θνητότητα και η επίπτωση επιπλοκών (συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, επανέμφραγμα, μετεμφραγματική στηθάγχη, αρρυθμίες) τόσο ενδονοσοκομειακά όσο και στις 30 ημέρες παρακολούθησης.

Αποτελέσματα

Από τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών (Πίν. 1) δεν προέκυψαν στατιστικά σημαντικά διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων των ασθενών εκτός από το γεγονός ότι στην ομάδα Β περιλαμβάνονταν περισσότεροι άνδρες (129 έναντι 53 στην ομάδα Α – $p=0,03$). Σε ότι αφορά τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των δύο ομάδων (Πίν. 2) διαφορά διαπιστώθηκε στην ύπαρξη θετικού οικογενειακού ιστορικού στεφανιαίας νόσου που σε μεγαλύτερο ποσοστό εμφάνιζαν οι ασθενείς της ομάδας Β (76 έναντι 19 ασθενών της ομάδας Α – $p=0,01$).

Στο πίνακα 3 παρουσιάζονται τα κλινικά χαρακτηριστικά των δύο ομάδων όπου σαφής στατιστικά σημαντική διαφορά καταγράφεται στην λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας καθώς οι ασθενείς της ομάδας Α εμφάνισαν καλύτερες τιμές στο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας

Πίνακας 1. Δημογραφικά χαρακτηριστικά

	Ομάδα A n= 93	Ομάδα B n= 173	p
Ηλικία (χρόνια)	66,35±3,23	58,33±18,10	0,07
Βάρος (Kg)	79,56±11,57	81,2±12,17	0,3
Φύλο (Α / Γ)	53 / 40	129 / 44	0,03
Χρόνος έναρξης άλγους (min)	175,5±99,5	177,1±100,8	0,9

Πίνακας 2. Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά

	Ομάδα A n= 93	Ομάδα B n= 173	p
Υπέρταση n (%)	56 (60,2)	118 (68,21)	0,4
Κάπνισμα n (%)	35 (37,6)	49 (28,3)	0,3
Δυσλιπιδαιμία n (%)	28 (30,1)	79 (45,7)	0,2
Θετικό οικογενειακό ιστορικό n (%)	19 (20,43)	76 (43,93)	0,01
Παράγοντες κινδύνου συνολικά n	1,66±0,4	1,87±1,5	0,3

Πίνακας 3. Κλινικά χαρακτηριστικά

	Ομάδα A n= 93	Ομάδα B n= 173	p
Προηγηθείσα στηθάγχη n (%)	8 (8,6)	11 (6,36)	0,6
Ιστορικό στεφανιαίας νόσου n (%)	25 (26,9)	49 (28,32)	0,1
Θέση OEM: Πρόσθια n (%)	44 (47,3)	44 (47,3)	
Κατώτερα n (%)	44 (47,3)	38 (40,86)	0,5
Πλάγια n (%)	5 (5,4)	11 (11,83)	
ΚΕΑΚ (%)	46,3±7,29	38,3±5,4	<0,001

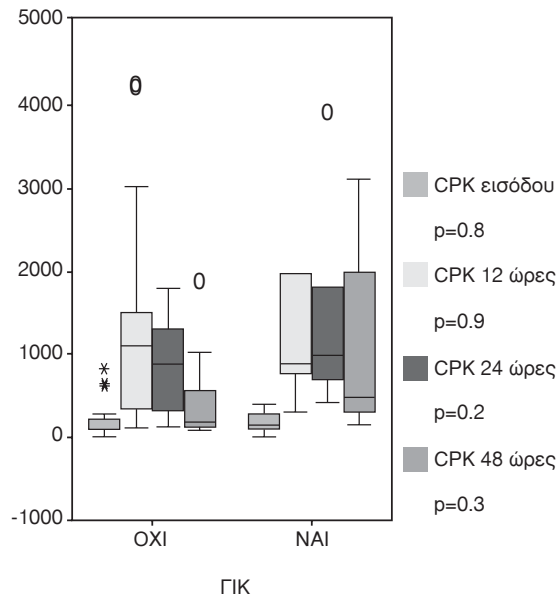
έναντι των ασθενών της ομάδας που δεν έλαβε διάλυμα ΓΙΚ (46,3±7,29 έναντι 38,3±5,31 / $p < 0.001$). Το εύρημα αυτό αποκτά ακόμη μεγαλύτερη σημασία επειδή από τις τιμές των μυοκαρδιακών ενζύμων CPK/ CK-MB προκύπτει ότι δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην έκταση του εμφράγματος μεταξύ των δύο ομάδων (Σχ. 1α & 1β).

Σε ότι αφορά την θνητότητα κατά την περίοδο της νοσηλείας των ασθενών, βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά με τους ασθενείς της ομάδας που έλαβε το διάλυμα ΓΙΚ να παρουσιάζουν μικρότερη θνητότητα κατά 5,7% (ομάδα A: 5%, ομάδα B: 10,7% / $p = 0.043$). Επίσης και στις επιπλοκές που μελετήθηκαν υπήρχαν διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων κατά την ενδονοσοκομειακή περίοδο παρακολούθησης και ειδικότερα οι ασθενείς της ομάδας A παρουσίασαν σε μικρότερο βαθμό αρρυθμίες και μη θανατηφόρο επανέμφραγμα. Η θνητότητα και οι επιπλοκές που εμφανίστηκαν κατά την ενδονοσοκομειακή περίοδο πα-

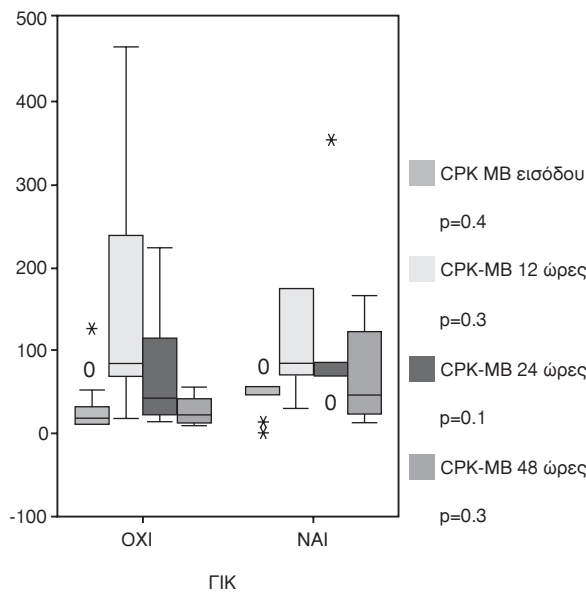
ρακολούθησης παρουσιάζονται αναλυτικά στον πίνακα 4.

Από την μελέτη της θνητότητας στις 30 ημέρες παρακολούθησης προέκυψε μία τάση σημαντικής διαφοράς υπέρ της ομάδας A (6 ασθενείς στην ομάδα A έναντι 21 ασθενών της ομάδας B / $p = 0,05$) ενώ στις επιπλοκές κατά την ίδια χρονική περίοδο παρακολούθησης οι ασθενείς της ομάδας A παρουσίασαν σε μικρότερο ποσοστό τόσο συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (5 ασθενείς της ομάδας A έναντι 18 ασθενών της ομάδας B / $p = 0,05$) όσο και αρρυθμίες (2 ασθενείς της ομάδας A έναντι 9 ασθενών της ομάδας B / $p = 0,05$). Στον πίνακα 5 παρουσιάζονται συγκεντρωτικά τα αποτελέσματα από τη θνητότητα και τις επιπλοκές που παρουσίασαν οι ασθενείς των δύο ομάδων στις 30 ημέρες παρακολούθησης.

Από τις βιοχημικές παραμέτρους που μελετήθηκαν (γλυκόζη, κρεατινίνη, κάλιο ορού) δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων



Σχ. 1α. CPK ορού στις δύο ομάδες ασθενών.



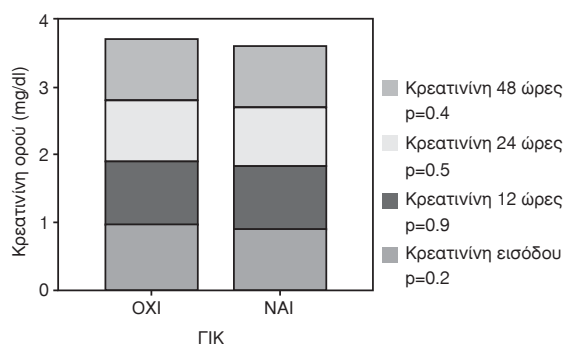
Σχ. 1β. CK-MB ορού στις δύο ομάδες ασθενών.

Πίνακας 4. Ενδονοσοκομειακή θνητότητα και επιπλοκές

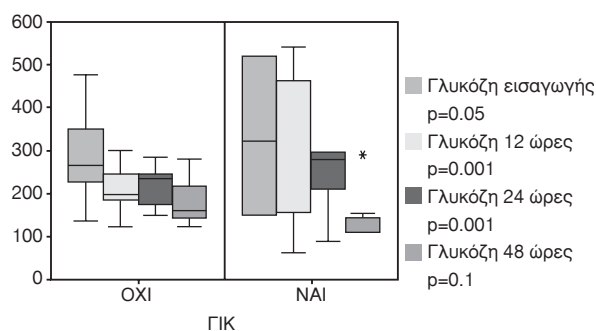
	Ομάδα Α n= 93	Ομάδα Β n= 173	Σχετικός κίνδυνος	p
ΘΑΝΑΤΟΣ n (%)	5 (5,37)	19 (10,98)	1,6	0,043
Επανεμφράγματα n (%)	5 (5,37)	32 (18,49)	1,3	<0,001
Στηθάγγη n (%)	21 (22,5)	38 (21,9)	0,9	0,9
ΣΚΑ n (%)	6 (6,45)	10 (5,78)	1,3	0,2
Καρδιογενές Shock n (%)	1 (1,07)	2 (1,15)	0,6	0,7
Αρρυθμίες n (%)	4 (4,3)	19 (10,98)	3,3	0,03
Επιπλεγμένη κλινική πορεία n (%)	22 (23,6)	70 (40,46)	1,28	0,04

Πίνακας 5. Θνητότητα και επιπλοκές στις 30 ημέρες παρακολούθησης

	Ομάδα Α n= 93	Ομάδα Β n= 173	Σχετικός κίνδυνος	p
ΘΑΝΑΤΟΣ n (%)	6 (6,45)	21 (12,1)	1,27	0,05
Επανεμφράγματα n (%)	10 (10,74)	21 (12,1)	1,2	0,2
Στηθάγγη n (%)	31 (33,3)	72 (41,6)	1,34	0,6
ΣΚΑ n (%)	5 (5,37)	18 (10,4)	2,1	0,05
Αρρυθμίες n (%)	2 (2,15)	9 (5,2)	2,9	0,05
Επιπλεγμένη κλινική πορεία n (%)	17 (18,27)	48 (27,7)	2,7	0,05



Σχ. 2. Η κρεατινίνη ορού στις δύο ομάδες ασθενών.



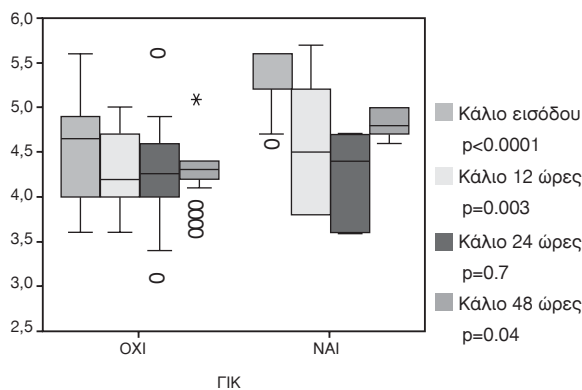
Σχ. 3. Η γλυκόζη ορού στις δύο ομάδες ασθενών.

μόνο σε ότι αφορά τα επίπεδα της κρεατινίνης του ορού (Σχ. 2). Υπήρχαν σαφείς διαφορές μεταξύ των ασθενών των δύο ομάδων με υψηλότερα επίπεδα της γλυκόζης του ορού στην ομάδα Α, τα οποία όμως αποκαταστάθηκαν μετά τις πρώτες 24 ώρες νοσηλείας (Σχ. 3). Παρόμοιες διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων καταγράφηκαν και στις τιμές του καλίου του ορού (Σχ. 4) χωρίς όμως να υπάρχουν ακραίες και δυνητικά επικίνδυνες αποκλίσεις από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα.

Τέλος, σε ότι αφορά τις τοπικές επιπλοκές από τη χορήγηση του διαλύματος ΓΙΚ δύο ασθενείς της ομάδας Α, παρουσίασαν φλεβίτιδα στο σημείο έγχυσης του διαλύματος γεγονός που αντιμετώπιστηκε εγκαίρως με αλλαγή της περιφερικής φλεβικής γραμμής χωρίς να δημιουργήσει ιδιαίτερα έντονα τοπικά φαινόμενα φλεγμονής.

Συζήτηση

Η μελέτη αυτή δείχνει ότι η χορήγηση του διαλύματος ΓΙΚ είναι εύκολη και μπορεί να εφαρμοστεί με ασφάλεια και επιτυχία, ειδικά σε νοσοκομεία που στερούνται υποδομής επεμβατικής αντιμετώπισης του OEM. Επίσης, δεν απαιτείται η ύπαρξη ειδικού τεχνολογικού εξοπλισμού ούτε



Σχ. 4. Το κάλιο ορού στις δύο ομάδες ασθενών.

επιπλέον ανθρώπινου δυναμικού που θα μπορούσε να περιορίσει την καθολική εφαρμογή της, ενώ συνοδεύεται από σχεδόν ασήμαντες τοπικές επιπλοκές που εύκολα αντιμετωπίζονται.

Σημαντικά κλινικά συμβάματα όπως η θνητότητα, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, το επανέμφραγμα και οι αρρυθμίες που μπορούν να επηρεαστούν από την χορήγηση του διαλύματος ΓΙΚ (περιορισμός του μεγέθους του εμφράκτου – προστασία του ισχαιμικού/βιώσιμου μυοκαρδίου

και της επίπτωσης αρρυθμιών) εμφάνισαν μία σαφή ελάττωση στους ασθενείς της ομάδας Α που έλαβαν το διάλυμα. Φαίνεται ότι το διάλυμα ΓΙΚ με τη μεταβολική προστασία που προσφέρει στο μυοκάρδιο οδηγεί σε μεγαλύτερο ποσοστό βιώσιμου μυοκαρδίου μετά από ένα OEM αυξάνοντας έτσι την επιβίωση και ελαττώνοντας την επίπτωση εμφάνισης επιπλοκών.

Η αρχική χορήγηση του διαλύματος ΓΙΚ από τον Μεξικό καρδιολόγο Sodi-Pollares το 1962¹⁰, οδήγησε σε μία σειρά μελετών στην προθρομβολυτική εποχή με αντικρουόμενα αποτελέσματα. Μια μετά-ανάλυση¹¹ όλων αυτών των μελετών, αφού πρώτα εξαιρέσει τις μη τυχαιοποιημένες μελέτες καθώς επίσης και εκείνες που το διάλυμα ΓΙΚ ήταν χαμηλής περιεκτικότητας σε γλυκόζη-ινσουλίνη-κάλιο ή χορηγήθηκε με μεγάλη καθυστέρηση, συμπεριέλαβε τελικά 1932 ασθενείς και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το διάλυμα ΓΙΚ οδήγησε σε μία ελάττωση κατά 28%-48% της θνητότητας από OEM.

Στην θρομβολυτική εποχή πλέον στην μελέτη ECLA που ήταν μία προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη, το διάλυμα ΓΙΚ χορηγήθηκε τόσο σε «υψηλή» περιεκτικότητα (25 gr γλυκόζης, 50 IU ινσουλίνης, 80 mEq/l K⁺) όσο και σε «χαμηλή» περιεκτικότητα (10 gr γλυκόζης, 20 IU ινσουλίνης, 40 mEq/l K⁺) σε 407 συνολικά ασθενείς¹². Το αποτέλεσμα ήταν μία εντυπωσιακή ελάττωση της θνητότητας κατά 66% (p=0,008) όταν το διάλυμα ΓΙΚ χορηγούνταν επιπροσθέτως στην αγωγή επαναιμάτωσης (95% θρομβόλυση – 5% πρωτογενής αγγειοπλαστική) σε σχέση με την επαναιμάτωση μόνο. Από τη σύγκριση δε των δύο διαλυμάτων βρέθηκε ότι οι ασθενείς που έλαβαν το διάλυμα ΓΙΚ «υψηλής» περιεκτικότητας παρουσίασαν το μεγαλύτερο όφελος τόσο στη θνητότητα όσο και στις επιπλοκές¹³. Στη μελέτη ECLA μόνο ένα ποσοστό 16% των ασθενών ήταν διαβητικοί και δεν έγινε ξεχωριστή ανάλυση των αποτελεσμάτων με βάση το ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη.

Σε διάσταση με τα αποτελέσματα της μελέτης ECLA ήταν τα αποτελέσματα της πολωνικής μελέτης για το διάλυμα ΓΙΚ όπου η χορήγηση του διαλύματος δεν συνοδεύτηκε από θετικά αποτελέσματα τόσο στη θνητότητα όσο και στις επιπλοκές¹⁴. Υπήρχαν όμως σημαντικές διαφορές ανάμεσα στους πληθυσμούς των ασθενών των δύο ομάδων καθώς οι ασθενείς της πολωνικής μελέτης ήταν σαφώς χαμηλότερου κινδύνου, ενώ το διάλυμα ΓΙΚ που έλαβαν ήταν πολύ «χαμηλής» περιεκτικότητας¹⁵.

Η μελέτη μας είναι η πρώτη που πραγματοποιήθηκε σε αμιγή πληθυσμό διαβητικών ασθενών με χορήγηση ΓΙΚ σε OEM. Η μελέτη DIGAMI¹⁶ αν και αφορούσε αποκλειστικά διαβητικούς ασθενείς, δεν περιελάμβανε τη χορήγηση του κλασικού διαλύματος γλυκόζης-ινσουλίνης-κάλιου. Ειδικότερα, στη μελέτη DIGAMI οι ασθενείς ελάμβαναν διάλυμα 5% γλυκόζης με 80IU ινσουλίνης με ρυθμό χορήγησης καθοδηγούμενο από τις διαδοχικές μετρήσεις της γλυκόζης ορού για διάστημα >24 ωρών και στη συνέχεια ακολουθούσαν εντατικοποιημένο σχήμα ινσουλινοθεραπείας 4 ενέσεων (οι 3 ενέσεις ταχείας δράσης ινσουλίνη και η τέταρτη προ της κατακλίσεως ενδιάμεσης δράσης ινσουλίνη)¹⁷. Όπως γίνεται φανερό ο σχεδιασμός της μελέτης DIGAMI διέφερε από τις μελέτες που περιλάμβαναν την χορήγηση του διαλύματος ΓΙΚ σε χαμηλές ή υψηλές περιεκτικότητες. Κατ' αυτό τον τρόπο είναι δύσκολη η σύγκριση αυτών των μελετών και η εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων.

Τα αποτελέσματα της μελέτης μας καταδεικνύουν την ευεργετική επίδραση της μεταβολικής προστασίας που προσφέρει το διάλυμα ΓΙΚ στους διαβητικούς ασθενείς με OEM. Το όφελος από τη χορήγηση του διαλύματος φαίνεται ότι επιπροστίθεται στο όφελος από την επαναιμάτωση με τη διενέργεια θρομβόλυσης. Τα αποτελέσματά μας τόσο στην μείωση της θνητότητας όσο και στην μείωση της επίπτωσης επιπλοκών συνάδουν με τα αποτελέσματα της μελέτης ECLA, αν και η τελευταία δεν αφορούσε αποκλειστικά διαβητικούς ασθενείς. Το γεγονός ότι η ομάδα που δεν έλαβε ΓΙΚ αποτελούνταν από περισσότερους άνδρες σε σχέση με την ομάδα που έλαβε το διάλυμα, ίσως προσθέτει περισσότερη ισχύ στα αποτελέσματά μας καθώς είναι γνωστό ότι οι γυναίκες διαβητικοί με OEM παρουσιάζουν μεγαλύτερη θνητότητα από τους άνδρες¹⁸.

Πειράματα τόσο in vitro όσο και in vivo έχουν καταδείξει αρκετούς πιθανούς μηχανισμούς με τους οποίους το διάλυμα ΓΙΚ ασκεί ευεργετική δράση στον μεταβολισμό του μυοκαρδίου¹⁹⁻²². Έχει βρεθεί ότι η εξωγενώς χορηγούμενη γλυκόζη είναι πιο αποτελεσματικό ενεργειακό υπόστρωμα για το μυοκάρδιο από ότι τα ελεύθερα λιπαρά οξέα (ΕΛΟ) ή το γλυκογόνο και είναι πιθανό να ασκεί προστατευτική δράση από την ισχαιμική μυοκαρδιακή βλάβη²³ βελτιώνοντας έτσι τη συστολική και διαστολική λειτουργία και δρώντας επαγωγικά στην πρόκληση στεφανιαίας αγγειοδιαστολής²⁴. Είναι γνωστό ότι υπό φυσιολογικές συνθή-

κες το μυοκάρδιο εξαρτάται από τον αερόβιο μεταβολισμό και τα προτιμώμενα ενεργειακά υποστρώματα είναι τα ΕΛΟ²⁵. Όμως, οι υψηλές συγκεντρώσεις των ΕΛΟ κατά τα πρώιμα στάδια του ΟΕΜ, ως συνέπεια της αυξημένης συμπαθητικής δραστηριότητας²⁶ και της χορήγησης ηπαρίνης²⁷, ασκούν δυσμενείς επιδράσεις στο ισχαιμικό μυοκάρδιο. Αυξάνουν τις απαιτήσεις του μυοκαρδίου σε οξυγόνο και καταστέλλουν την μυοκαρδιακή συστολική λειτουργία^{28,29}, ενώ επίσης επηρεάζουν την ομοιοστάση του ασβεστίου²⁸ και την παραγωγή ελευθέρων ριζών, οδηγώντας σε ηλεκτρική αστάθεια και κοιλιακές αρρυθμίες τόσο πριν, όσο και κατά την επαναιμάτωση^{30,31}. Η χορήγηση ΓΙΚ, και ειδικότερα το διάλυμα «υψηλής» περιεκτικότητας, δρα προστατευτικά ελαττώνοντας τα επίπεδα των κυκλοφορούντων ΕΛΟ και αποτρέποντας την πρόσληψη ΕΛΟ από το μυοκάρδιο²⁵, ενώ οδηγεί και σε αυξημένη παραγωγή ATP καθώς περίπου 11% περισσότερη τριφωσφορική αδενοσίνη ανά μόριο οξυγόνου συντίθεται όταν οξειδώνεται γλυκόζη και όχι ΕΛΟ^{32,33}. Σε ότι αφορά την ινσουλίνη έχει βρεθεί ότι ελαττώνει τόσο την παραγωγή θρομβοξάνης A³⁴ όσο και τα επίπεδα του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου I στο πλάσμα (PAI-I)³⁵ συμμετέχοντας πιθανόν σε περιπτώσεις αυτόματης θρομβόλυσης, καθώς και αυξάνει την στεφανιαία ροή αίματος μέσω άμεσης αγγειοδιασταλτικής επίδρασης στο στεφανιαίο αρτηριακό δίκτυο³⁶. Τέλος, η ινσουλίνη επαναφέρει το κάλιο, τόσο το ενδογενές όσο και το εξωγενώς χορηγούμενο ενδοκυτταρίως, συμβάλλοντας στην ηλεκτρολυτική και κατά συνέπεια και ηλεκτρική σταθερότητα, ενώ χορηγούμενη κατά την πρώιμη επαναιμάτωση μειώνει το μέγεθος του ισχαιμικού εμφράγματος, πιθανόν μέσω ελάττωσης της απόπτωσης λόγω επαναιμάτωσης³⁷.

Σε ό,τι αφορά τις κλινικές εφαρμογές του διαλύματος γλυκόζης – ινσουλίνης – καλίου, η χορήγηση του διαλύματος ΓΙΚ μπορεί να συνδυαστεί με όλους τις υπάρχουσες μεθόδους επαναιμάτωσης. Κατά συνέπεια εκτός από τη χορήγησή του τόσο πριν, όσο και κατά την διενέργεια θρομβόλυσης, έχει συνδυαστεί τόσο με τη διενέργεια πρωτογενούς αγγειοπλαστικής^{38,39} όσο και αορτοστεφανιαίας παράκαμψης^{40,41} με κατά το πλείστον ευεργετικά αποτελέσματα σε διαβητικούς και μη ασθενείς. Παράλληλα, καθώς πιθανολογούνται και νέοι μηχανισμοί δράσης του ΓΙΚ μέσω αναστολής του tumor necrosis factor- α (TNF- α) και του macrophage migration inhibitory factor (MMIF)⁴²

προτείνεται από ορισμένους ερευνητές η επέκταση της χρησιμοποίησης του διαλύματος πέρα από το ΟΕΜ σε καταστάσεις όπως η σπηκτική καταπληξία ή σε φλεγμονώδεις παθήσεις όπως η ελκώδης κολίτιδα, η νόσος του Crohn, η ρευματοειδής αρθρίτις κ.α.⁴³.

Συμπερασματικά, μπορεί να λεχθεί ότι η μεταβολική προστασία που επιτυγχάνεται με το διάλυμα ΓΙΚ τις πρώτες ώρες του ΟΕΜ δρα συνεργικά με τη θρομβόλυση και οδηγεί σε σημαντική ελάττωση της θνητότητας και των επιπλοκών στους διαβητικούς ασθενείς. Η ευνοϊκή δράση φαίνεται ότι διαρκεί και μετά την έξοδο των ασθενών από το νοσοκομείο.

Abstract

Vogiatzis IA, Karamitsos T, Kachrimanidou M, Kambitsi E, Prodromidis P, Samanidis D, Vogiatzis IM. Metabolic protection with glucose – insulin – potassium (GIK) solution in diabetic patients with thrombolysed acute myocardial infarction. Hellen Diabetol Chron 2006; 1: 76-84.

Objectives: The purpose of our study was to evaluate the clinical efficacy of GIK infusion as an adjunctive therapy to thrombolysis for diabetic patients suffering from an acute myocardial infarction (MI).

Methods: We studied 266 diabetic patients with ST elevation acute MI that received thrombolysis with rt-PA. Ninety-three patients (Group A: 53 male – 40 female / mean age 66.35 \pm 3.23 years) were randomized within 8 hours from symptoms onset to receive GIK solution (20% glucose, 40 IU soluble insulin, 54 mEq K+ per liter at an infusion rate of 2 ml/kg/hr over 12 hours. Control group (Group B, n=173, 129 male – 44 female / mean age 58.33 \pm 18.10 years) did not receive GIK infusion. We studied the epidemiological, clinical and biochemical characteristics of patients, as well as, the extent of infarction and left ventricular systolic function (ejection fraction, EF). Moreover, mortality and complications (congestive heart failure, reinfarction, postinfarction angina, arrhythmias) during in-hospital period and at 30 days follow-up, were studied.

Results: Left ventricular ejection fraction remained higher in Group A patients (46.3 \pm 7.29 vs 38.3 \pm 5.31 / p<0.001), even though the extent of myocardial damage (as determined by peak CPK/CK-MB values) did not differ significantly. In-hospital mortality was 5% for Group A and 10.7% for Group B (p=0.04), while at 30-days follow up mortality raised to 6.35% and 12.2% (p=0.05) respectively. Moreover complications incidence was lower for Group A patients (18.7% vs. 27.5%, p=0.05). **Conclusion:** Glucose – insulin – po-

tassium infusion as adjunctive therapy to thrombolysis in diabetic patients suffering from acute MI resulted in a significant mortality reduction.

Βιβλιογραφία

1. Fisher M. Diabetes and myocardial infarction. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 1999; 13: 331-343.
2. Herlitz J, Bang A, Karlson BW. Mortality, place and mode of death and reinfarction during a period of 5 years after myocardial infarction in diabetic and non-diabetic patients. *Cardiology* 1996; 87: 423-428.
3. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organisation to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation* 2000; 102: 1014-1019.
4. Harjai KJ, Stone GW, Boura J, et al. Comparison of outcomes of diabetic and nondiabetic patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003; 9: 1041-1045.
5. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery *N Engl J Med*. 2003; 349: 1315-23.
6. Vigorito C, Betocchi S, Giudice P, Meceli D. Severity in coronary artery disease in patients with diabetes mellitus. Angiographic study of 34 diabetic and 120 non-diabetic patients. *Am Heart J* 1980; 100: 782-787.
7. Shapiro L. Specific heart disease in diabetes mellitus. *Br Med J* 1982; 284: 140-141.
8. Ewing D. Cardiac autonomic neuropathy. In: Jarret R, editor. *Diabetes and Heart Disease*. Amsterdam: Elsevier. 1984: 99-132.
9. Opie LH. Glucose and the metabolism of ischemic myocardium. *Lancet* 1995; 345: 1520-1521.
10. Sodi-Pallares D, Testelli MR, Fischleder BL. Effects of an intravenous infusion of a potassium-glucose-insulin solution on the electrocardiographic signs of myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1962; 9: 166-181.
11. Fath-Ordoubadi F, Beatt KJ. Glucose-insulin-potassium therapy for treatment of acute myocardial infarction: an overview of randomized placebo-controlled trials. *Circulation* 1997; 1152-1156.
12. Diaz R, Paolasso EC, Piegas LS, et al. On behalf of the ECLA (Estudios Cardiológicas Latinoamericana) Collaborative Group. Metabolic modulation of acute myocardial infarction. The ECLA glucose-insulin-potassium pilot trial. *Circulation* 1998; 98: 2227-2234.
13. Apstein CS. Glucose-Insulin-Potassium for acute myocardial infarction. Remarkable results from a new prospective, randomized trial. *Circulation*. 1998; 98: 2223-2226.
14. Ceremuzynski L, Budaj A, Czepiel A, et al. Low-dose glucose-insulin-potassium is ineffective in acute myocardial infarction: results of a randomized multicenter Pol-GIK trial. *Cardiovasc Drugs Ther* 1999; 13: 191-200.
15. Apstein CS, Opie LH. Glucose-Insulin-Potassium (GIK) for acute myocardial infarction: a negative study with positive value. *Cardiovasc Drugs Ther* 1999; 13: 185-189.
16. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, et al. Randomized trial of Insulin-Glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI Study): effects on mortality at 1 year. *JACC* 1995; 26: 57-65.
17. Malmberg K, Ryden L, Hamsten A, Herlitz J, Waldenström A, Wedel H. Mortality prediction in diabetic patients with myocardial infarction: experiences from the DIGAMI study. *Cardiovasc Res* 1997; 34: 248-253.
18. Abbott RD, Donahue RP, Kannel WB, Wilson PW. The impact of diabetes on survival following myocardial infarction in men vs women. The Framingham Study. *JAMA* 1988; 260: 3456-3460.
19. Rogers WJ, Stanley AW, Breinig JB, et al. Reduction of hospital mortality rate of acute myocardial infarction with glucose-insulin-potassium infusion. *Am Heart J* 1976; 92: 441-454.
20. Rackley CE, Russell RO, Rogers WJ, Mantle JA, McDaniel HG, Papapietro SE. Clinical experience with glucose-insulin-potassium therapy in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1981; 102: 1038-1049.
21. Opie LH. Metabolism of free fatty acids, glucose and catecholamines in acute myocardial infarction: relation to myocardial ischemia and infarct size. *Am J Cardiol* 1975; 36: 938-953.
22. Taegtmeyer H. Is there a rationale for glucose-insulin-potassium therapy in acute myocardial infarction? *Cardiol Rev* 1995; 26: 307-313.
23. Runnman EM, Weiss JN. Exogenous glucose utilization is superior to glycogenolysis at preserving cardiac function during hypoxia. *Circulation*. 1988; 78(suppl II): II-261. Abstract.
24. Eberli FR, Weinberg EO, Grice WN, Horowitz GL, Apstein CS. Protective effect of increased glycolytic substrate against systolic and diastolic dysfunction and increased coronary resistance from prolonged global underperfusion and reperfusion in isolated rabbit hearts perfused with erythrocyte suspensions. *Circ Res* 1991; 68: 466-481.
25. Oliver MF, Opie LH. Effects of glucose and fatty acids on myocardial ischaemia and arrhythmias. *Lancet* 1994; 343: 155-158.
26. Valori C, Thomas M, Shillingford J. Free noradrenaline and adrenaline excretion in relation to clinical syndromes following myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1967; 20: 605-617.
27. Kurien VA, Yates PA, Oliver MF. Free fatty acids, heparin, and arrhythmias during experimental myocardial infarction. *Lancet* 1969; 2: 185-187.
28. Opie LH, Tansey M, Kennely BM. Proposed metabolic vicious circle in patients with large myocardial infarction and high plasma free acids concentrations. *Lancet* 1977; 2: 890-892.
29. Henderson AH, Most AS, Parmley WW. Depression of myocardial contractility in rats by free fatty acids du-

- ring hypoxia. *Circ Res* 1970; 26: 439.
30. *Oliver MF, Kurien VA, Greenwood TW.* Relation between serum free fatty acids and arrhythmias and death after acute myocardial infarction. *Lancet* 1968; 1: 710-714.
31. *Kurien VA, Yates PA, Oliver MF.* The role of free fatty acids in the production of ventricular arrhythmias after acute coronary occlusion. *Eur J Clin Invest* 1971; 1: 225-241.
32. *Opie LH.* The Heart: Physiology From cell to Circulation. 3rd edition. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 1998: 316.
33. *Korvald C, Elvenes OP, Myrnes T.* Myocardial substrate metabolism influences left ventricular energetics in vivo. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 278: H1345-1351.
34. *Davi G, Catlan I, Aversa M, et al.* Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1990; 322: 1769-1774.
35. *Jain SK, Nagi DK, Slavin BM, Lumb PJ, Yudkin JS.* Insulin therapy in type 2 diabetic subjects suppresses plasminogen activator inhibitor (PAI-I) activity and pro-insulin-like molecules independently of glycaemic control. *Diabetic Med* 1993; 10: 27-32.
36. *Sundell J, Knutti J.* Insulin and myocardial blood flow. *Cardiovasc Res.* 2003; 57: 312-319.
37. *Jonassen AK, Sack MN, Mjos OD, Yellon D.* Myocardial protection by insulin at reperfusion requires early administration and is mediated via Akt and p70s6 kinase cell-survival signaling. *Circ res* 2001; 89: 1191-1198.
38. *Van der Horst ICC, Zijlstra F, van't Hof AWJ, et al.* Glucose-insulin-potassium infusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: the Glucose-Insulin-Potassium study: a randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 784-791.
39. *Apstein CS.* The benefits of glucose-insulin-potassium for acute myocardial infarction (and some concerns). *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 792-795.
40. *Gradinac S, Coleman GM, Taegtmeyer H, et al.* Improved cardiac function with glucose-insulin-potassium after aortocoronary bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 1989; 48: 484-489.
41. *Lazar HL, Chipkin S, Philippides G, et al.* Glucose-insulin-potassium solutions improve outcome in diabetes who have coronary artery operations. *Ann Thorac Surg.* 2000; 70: 145-150.
42. *Das UN.* Possible beneficial action(s) of glucose-insulin-potassium regimen in acute myocardial infarction and inflammatory conditions: a hypothesis. *Diabetologia.* 2000; 43: 1081-1082.
43. *Das UN.* Newer uses of glucose-insulin-potassium regimen. *Med Sci Monit.* 2000; 6: 1053-1055.

Λέξεις κλειδιά:

Διάλυμα ΓΙΚ

Γλυκόζη – ινσουλίνη – κάλιο

Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου

Θνητότητα

Σακχαρώδης διαβήτης

Key words:

GIK infusion

Glucose – insulin – potassium

Acute myocardial infarction

Mortality

Diabetes mellitus