

Glicemia na Admissão por Enfarte Agudo do Miocárdio (EAM): Marcador de Severidade a Valorizar

B. Rodrigues, E. Correia, L. F. Santos, R. Faria, P. Ferreira, P. Gama, J. Pipa, O. Santos

Serviço de Cardiologia, Hospital São Teotónio, Viseu

Resumo

Introdução: Estudos em pacientes com EAM demonstraram que hiperglicémia na admissão se relaciona com pior prognóstico.

Objectivo: Avaliar o impacto da glicémia à admissão, na severidade intra-hospitalar do EAM, numa população global.

Métodos: Estudo retrospectivo de 231 pacientes (homens-70,8%; mulheres-29,2%), admitidos por EAM em 2007 (Jan. a Dez.). Constituídos 3 percentis de glicémia (mg/dl) à admissão (A:<130; B:130-185; C:>185), comparando-se frequência cardíaca (FC) na admissão, Killip máximo, fracção de ejeção (FE%) no cateterismo, troponina média máxima (TM)) e mortalidade intrahospitalar. Constituídos 2 subgrupos: diabéticos (DM) e não diabéticos (ND). Análise com SPSS 16.0.

Resultados: No Grupo C a FC média na admissão foi mais elevada: 83,85(±22,5) (p:0,025*) a FE(%) média inferior: 48,94(±14,0) (p:<0,001*), sendo os valores de TM: 86,77(±109,9) (p:0,077) e a taxa de mortalidade: 6,1% (p:0,08) superiores. Maior percentagem de casos em Killip III/IV, ocorreram no grupo C: 6,6% (p: 0,001*). No subgrupo ND (n=166) não houve diferenças significativas no Killip III/IV.

No Grupo C a FC média foi a mais elevada: 84,75(±28,3) (p:0,105), sendo a FE (%) média menor: 45,23 (±17,8) (p:0,001*) e os níveis de TM os mais elevados: 122,54(±132,4) (p:0,007*). A mortalidade foi superior no grupo B: 6% (p:0,05*).

No subgrupo de DM (n=65) verificou-se maior percentagem de Killip III/IV e de mortalidade no Grupo C. Na FC média e FE (%) ausência de relação linear. A TM foi mais elevada no grupo C: 65,46(±88,8) (p: 0,578).

Conclusão: A glicémia à admissão revelou-se um marcador independente de severidade do EAM, na população global estudada, relevante em ND.

* significado estatístico se $p < 0,05$

Abstract

Introduction: Clinical studies in patients with myocardial infarction (MI) showed that hyperglycaemia at the admission is related with a worse prognosis.

Objective: To evaluate the impact of the glycaemia at the admission on the severity of the MI in a global population.

Methods: Retrospective study of 231 patients (males-70,8%; females-29,2%), admitted for MI in 2007 (January till December). At the admission, the patients were included in one of 3 percentiles of glycaemia (mg/dl) – A Group: <130; B Group: 130-185; C Group: >185). The other parameters studied were: cardiac frequency (CF; at admission), maximum Killip, ejection fraction (EF%) in catheterism, maximum median troponin (MT) and intrahospital mortality. Two subgroups were constituted: diabetics (DM) and non diabetics (ND). Statistical analysis was performed with SPSS 16.0.

Results: In the C Group the median CF at admission was more elevated [83,85(±22,5); p:0,025*], the median EF(%) inferior [48,94(±14,0); p: <0,001*] and the values of MT [86,77(±109,9); p:0,077] and mortality (6,1%; p:0,08) superior. A greater percentage of Killip III/IV cases occurred in C Group: 6,6% (p: 0,001*) In the subgroup ND (n=166) there were no significant differences in Killip III/IV. In C Group the median CF was the more elevated - 84,75(±28,3) (p:0,105) - the median EF (%) was minor [45,23 (±17,8; p:0,001*)] and the levels of MT the more elevated: 122,54(±132,4) (p:0,007*). Mortality was superior in the B Group: 6% (p:0,05*).

In the DM subgroup (n=65) there was a higher percentage of Killip III/IV and mortality in the C Group. In median CF and EF (%) absence of a linear relation. MT was more elevated in the C Group: 65,46(±88,8) (p: 0,578).

Conclusions: In the population studied, glycaemia at admission showed to be an independent marker of the severity of IM, relevant in ND.

* statistical significance if $p < 0,05$

INTRODUÇÃO

Na actualidade, muita atenção tem sido concedida à evidência de que a ocorrência de hiperglicémia em pacientes admitidos em Unidades de Cuidados Intensivos de Cardiologia (UCIC) após EAM (enfarte agudo do miocárdio), aumenta o risco de mortalidade e morbidade, sejam os pacientes diabéticos ou não ⁽¹⁾. A percepção dos mecanismos envolvidos na génese de pior prognóstico pós hiperglicémia de stress, apresenta grande relevância neste contexto.

Vários estudos revelam que a hiperglicémia de stress está

associada a disfunção endotelial, hiperactividade plaquetária, alterações na microcirculação, aumento dos níveis de ácidos gordos livres e elevação do stress oxidativo, os quais promovem eventos adversos no EAM ⁽¹⁻³⁾.

Perante os conceitos descritos, o objectivo do nosso estudo consistiu em avaliar o impacto da glicémia à admissão, na severidade intra-hospitalar do EAM, na nossa população. Posteriormente uma sub-análise seria efectuada para examinar as diferenças entre pacientes com e sem o diagnóstico prévio de DM (diabetes mellitus).

MATERIAIS E MÉTODOS

Registo Global

O nosso estudo consistiu numa análise retrospectiva de 231 pacientes admitidos no Serviço de Urgência (S.U.) da nossa

Correspondência:

Bruno Rodrigues

Serviço de Cardiologia, Hospital São Teotónio

Viseu

Tlm.: +351 966667524

E-mail: Onurb80@sapo.pt

unidade hospitalar, com o diagnóstico de EAM e com critérios de internamento numa UCIC. A presença de EAM foi confirmada pela presença de alterações no ECG (com ou sem elevação do segmento ST) e com marcadores de necrose do miocárdio positivos (troponina I e mioglobina). Doentes com o diagnóstico de angina instável foram excluídos do estudo.

A colheita de análises foi efectuada no momento de admissão no SU e posteriormente durante o internamento em ambiente de UCIC.

Pacientes

Os pacientes foram divididos em 3 percentis, de acordo com a glicemia (mg/dl) à admissão (A: <130; B: 130-185; C: >185), comparando-se indicadores de severidade de EAM (frequência cardíaca (FC) na admissão, Killip máximo, fracção de ejeção (FE%) no cateterismo, troponina média máxima (TM)) e mortalidade-intra hospitalar. Foram constituídos 2 subgrupos: diabéticos (DM) e não diabéticos (ND).

Os pacientes foram definidos como diabéticos, se no seu historial médico esse diagnóstico se encontrasse presente, independentemente do tipo de tratamento a que estavam sujeitos (antidiabéticos orais ou insulina).

Análise Estatística

Os resultados obtidos derivam de análise estatística com o programa SPSS 16.0, sendo apresentados na forma de médias (SD) e percentagens globais. As variáveis em análise foram comparadas usando os testes “chi-squared” e “anova”. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado como estatisticamente significativo.

RESULTADOS

População Global:

Dos 231 pacientes incluídos no estudo, 163 (70,8%) eram do sexo masculino e 68 (29,2%) do sexo feminino, sendo 166

doentes não diabéticos (71,86%) e 65 doentes diabéticos (28,14%). A distribuição obtida por percentis de glicemia foi alcançada de uma forma equilibrada (Quadro I).

A média de idades no Grupo A (33,5%) foi de 67 anos ($\pm 12,8$), no B (32,2%) de 69,95 ($\pm 11,3$) e no C (33,5%) de 68,93 ($\pm 11,9$). O sexo não influenciou de forma significativa os valores de glicemia.

A FC média na admissão foi respectivamente: Grupo A 74,80 ($\pm 18,1$) vs B 80,47 ($\pm 18,9$) vs C 83,85 ($\pm 22,5$) ($p: 0,025$) (Figura 1).

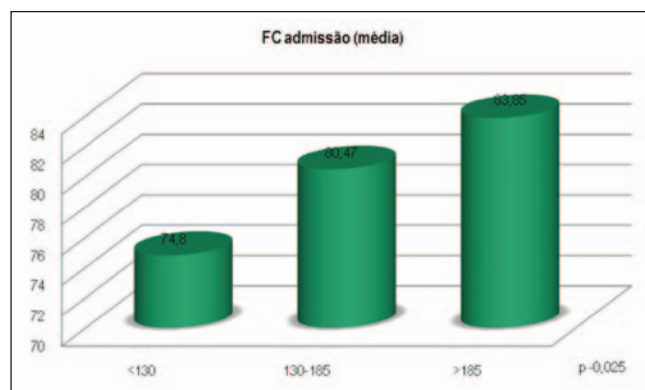


Figura 1 - Glicémia vs FC admissão.

Ocorreram 23 casos ($\pm 10\%$) em Killip III/IV, sendo 1,7% no grupo A vs B 1,7% vs C 6,6% ($p: 0,001$) (Figura 2).

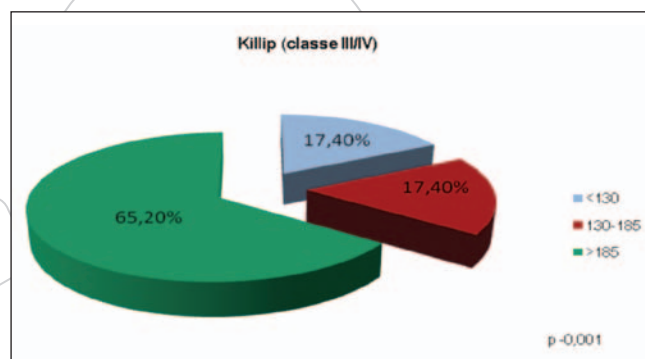


Figura 2 - Glicémia vs Killip III/IV.

Quadro I - Características globais da população em estudo de acordo com os níveis de glicemia na admissão.

Níveis de glicemia (mg/dl)	População global			P valor
	GA: <130	GB: 130-185	GC: > 185	
Nº de pacientes (T- 231)	78 (33,5 %)	75 (32,2 %)	78 (33,5%)	
Glicemia na admissão (média) (SD)	109 (13)	151,5 (15)	276,10 (79)	<0,001
Idade Min-Máx (média) (SD)	38-91 67,0(12,8)	40-90 69,95 (11,3)	33-91 68,93(11,9)	0,297
Sexo: Homens (% total)	60(26%)	54 (23,4%)	49 (21,2%)	0,146
Mulheres (%)	18(7,8%)	21 (9,1%)	29 (12,6%)	
Troponina máxima (ng/ml- média) (SD)	51,80 (78,8)	73,43 (94,2)	86,77 (109,9)	0,245
Killip (classe III/IV) (%) (T-23/231)	4 (1,7%)/17,4%	4 (1,7%)/17,4%	15 (6,6%)/65,2%	0,001
Fracção ejeção (cateterismo) (média) (SD)	60,21 (13,8)	50,73 (13,5)	48,94 (14,0)	<0,001
FC admissão (média) (SD)	74,80 (18,1)	80,47 (18,9)	83,85 (22,5)	0,025
Mortalidade (30/231)	5 (2,2%)	11 (4,8%)	14 (6,1%)	0,08

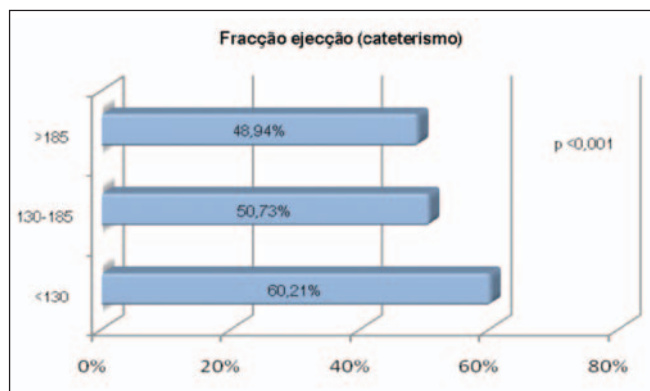


Figura 3 - Glicemia vs FE%.

A FE (%) média no Grupo A foi de 60,21 (±13,8) vs B 50,73 (±13,5) vs C 48,94 (±14,0) (p: <0,001) (Figura 3)

No Grupo A, os níveis médios de TM foram 51,80 (±78,8) vs B: 73,43 (±94,2) vs C 86,77 (±109,9) (p:0,077) (Figura 4). A mortalidade global foi ±13% (30 casos). O grupo A representou 2,2% vs B 4,8% vs C 6,1% (p:0,08).

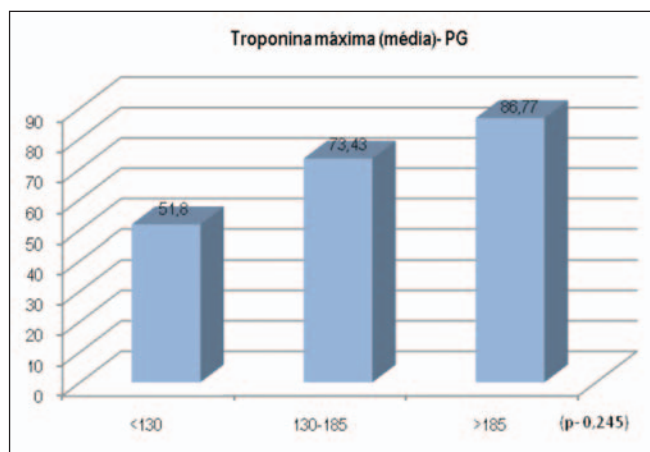


Figura 4 - Glicemia vs TM na população global.

Diabéticos vs Não Diabéticos:

No subgrupo de não diabéticos (n=166) não houve diferenças significativas no Killip III/IV.

A FC média encontrada no Grupo A foi de 74,77 (±18,7) vs B 79,85 (±19,3) vs C 84,75 (±28,3) (p:0,105). A FE (%) média no Grupo A foi de 59,9 (+-13,8) vs B: 51,38 (±12,0) vs C: 45,23 (±17,8) (p:0,001*).

Em relação ao valor médio de troponina máxima obtida, no grupo A foi de 52,89 (±81,2) vs B 78,18 (±98,7) vs C 122,54 (±132,4) (p:0,007*) (Figura 5). A mortalidade foi de 12% (20 casos): Grupo A 2,4% vs B: 6% vs C: 3,6% (p:0,05*).

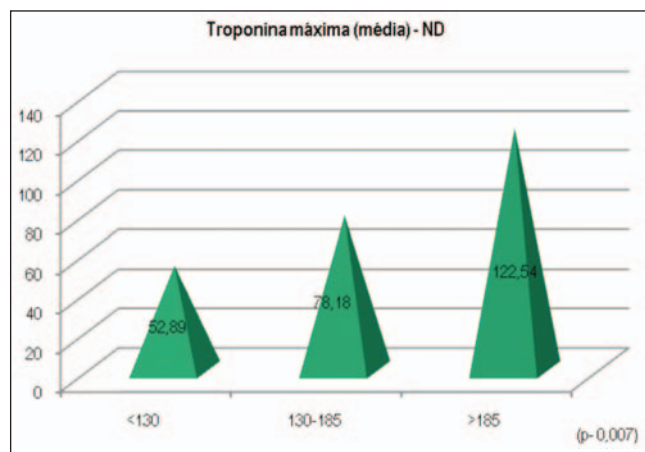


Figura 5 - Glicemia vs TM no subgrupo ND.

No subgrupo de diabéticos (n=65) verificou-se maior percentagem de Killip III/IV no Grupo C e maior taxa de mortalidade, sem obtenção de significado estatístico. A FC média e FE (%) não demonstraram relação linear com os valores de glicemia. A TM foi de 36,38 (±27,7) no grupo A vs B 41,29 (±46,8) vs C 65,46 (±88,8) (p: 0,961) (Figura 6).

Quadro II - Subgrupos populacionais (DM e ND) de acordo com os níveis de glicemia na admissão.

Não diabéticos				
Níveis de glicemia (mg/dl)	GA:<130	GB: 130-185	GC:> 185	P valor
Nº de pacientes (T- 166)	73 (44,2%)	65 (39,4%)	27 (16,4%)	
Troponina máxima (ng/ml - média) (SD)	52,89 (81,0)	78,18 (98,7)	122,54 (132,4)	0,007
Killip (classe III/IV) (%) (T-12/166)	3 (1,8 %)	4 (2,4 %)	5 (3,0 %)	0,087
Fracção ejeção (cateterismo) (média) (SD)	59,9 (13,8)	51,38 (12,0)	45,23 (17,8)	0,001
FC admissão (média) (SD)	74,77 (18,7)	79,85 (19,3)	84,75 (28,3)	0,105
Mortalidade (% total) (20/166)	4 (2,4%)	10 (6,0%)	6 (3,6%)	0,05
Diabéticos				
Nº de pacientes (T- 65)	5 (7,7%)	10 (15,3%)	50 (77%)	
Troponina máxima (média) (SD)	36,38 (27,7)	41,29 (46,8)	65,46 (88,0)	0,961
Killip (classe III/IV) (%) (T-11/65)	1 (1,5 %)	0	10 (15,4 %)	0,327
Fracção ejeção (cateterismo) (média) (SD)	68 (4,2)	46,50 (19,1)	50,35 (12,2)	0,147
FC admissão (média) (SD)	75,20 (7,2)	84,67 (16,3)	83,41 (19,4)	0,612
Mortalidade (10/65)	1 (1,5%)	1 (1,5%)	8 (12,3 %)	0,853

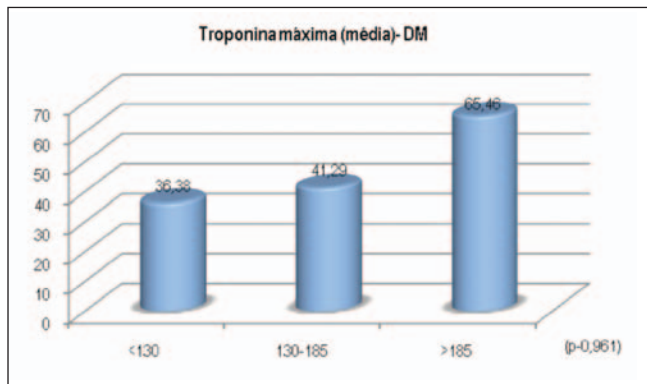


Figura 6 - Glicémia vs TM no subgrupo DM.

DISCUSSÃO

Os Resultados Obtidos...

Os resultados deste estudo demonstram que pacientes com EAM e que possuem hiperglicémia na admissão, representam uma população de elevado risco, mesmo na ausência de diagnóstico prévio de diabetes *mellitus*, facto igualmente demonstrado em outros estudos ^(4,5).

Na população global em estudo, verificou-se que valores mais elevados de glicémia na admissão hospitalar, corresponderam a FC mais elevadas, a um grau de gravidade clínica mais elevado (Killip III/IV) e a FE (%) no cateterismo mais baixas (Quadro I), sendo de realçar o significado estatístico encontrado. Valores médios de troponina máxima foram mais elevados no grupo C, não tendo sido encontrado significado estatístico a este nível.

No subgrupo populacional de ND, o grupo C apresentou TM superiores e FE (%) menores, tendo ambos os parâmetros significado estatístico. A FC apresentada pelo grupo C foi mais elevada (sem relevo estatístico). A classe de Killip III/IV não apresentou diferenças relevantes entre os percentis de glicémia apresentados.

No subgrupo de DM verificou-se que os valores de TM foram inferiores em ambos os percentis de glicémia, quando comparados com os valores apresentados pelos indivíduos não diabéticos. Este facto poderá ser justificado pelo tipo de lesões coronárias apresentados pelos indivíduos diabéticos, as quais são mais difusas e crónicas, permitindo que circulações colaterais se vão estabelecendo, diferenciando-se das lesões agudas/subagudas dos indivíduos não diabéticos, que geram défices de perfusão do miocárdio subitamente estabelecidos. Relativamente a outros parâmetros avaliados na população com DM verificou-se que apesar de o grupo C apresentar TM e Killip III/IV mais elevados, não foi encontrado relevo estatístico a este nível. De salientar igualmente a ausência de relação linear na FC e na FE (%), factos que apresentaram maior relevância na relação com a glicémia na população ND (Quadro I).

A mortalidade intra-hospitalar global verificada no grupo A (2,2%), Grupo B (4,8%) e Grupo C (6,1%), encontra-se em linha com outros estudos que investigaram a associação da

glicémia na admissão e eventos adversos em pacientes admitidos por EAM ^(4,5) não possuindo contudo o impacto estatístico que esses estudos apresentaram a este nível.

Da análise de subgrupos, verificou-se que a mortalidade nos ND, foi mais elevada para glicémias na admissão superiores a 130 mg/dl, não se tendo obtido significado estatístico relevante neste parâmetro ($p = 0,05$). Nos DM a mortalidade apresentada no Grupo C foi superior aos restantes, sem contudo se obter relevância estatística.

A Base Científica dos Resultados...

Existem várias causas possíveis para justificar a hiperglicémia na admissão em pacientes com EAM, mas a sua relação com eventos adversos ainda não está totalmente clarificada ^(4,6).

Primeiro, a hiperglicémia em doentes não diabéticos poderá representar uma diabetes não diagnosticada ou uma tolerância à glicose diminuída ⁽⁴⁾. Wahab ⁽⁷⁾ sugeriu que em pacientes não diabéticos com EAM, a hiperglicémia provavelmente representa uma diabetes não reconhecida e como tal, uma diabetes não tratada, com anos de descontrolo metabólico, resultando em danos endoteliais e elevado risco para eventos micro e macrovasculares.

Pacientes que desenvolvem hiperglicémia de stress, são por norma disglucémicos em situações de ausência de stress fisiológico, possuindo um risco cardiovascular maior em relação a pacientes normoglicémicos, possuindo um prognóstico mais reservado após EAM devido a lesões coronárias mais extensas e difusas ⁽⁸⁾.

Segundo, a hiperglicémia na admissão no EAM poderá representar uma resposta ao stress agudo, associado a um aumento dos níveis de catecolaminas, de que resulta depressão da secreção de insulina e aumento da resistência a esta hormona, promovendo aumento da lipólise e um excesso de ácidos gordos circulantes ^(4,9,10). Os ácidos gordos livres embora sejam normalmente o substrato de escolha do miocárdio saudável, apresentam-se com propriedades tóxicas para o miocárdio isquémico e podem originar danos nas membranas das células cardíacas, promovendo sobrecarga de cálcio e arritmias ⁽¹¹⁾. De salientar que estudos em animais, revelaram que elevadas concentrações de ácidos gordos durante isquémia miocárdica, aumentam as necessidades das células em oxigénio, reduzindo a contractilidade miocárdica ⁽¹²⁾. Os beta-bloqueantes suprimem o aumento de ácidos gordos em pacientes com EAM, podendo diminuir o efeito nefasto da hiperglicémia e do défice de insulina ⁽¹³⁾.

No ensaio Zwolle ⁽¹⁴⁾ houve uma relação clara entre a fracção de ejeção ventricular esquerda (LVEF), alcançada pela ventriculografia de radionucleótidos e os níveis de glicose em pacientes não diabéticos com EAM, tendo-se obtido menores LVEF para níveis de glicémia mais elevados. Estes resultados sugerem que níveis elevados de glicémia na admissão representam um marcador de EAM mais extenso, reflectindo o stress metabólico severo e elevado risco de pior prognóstico ⁽⁴⁾. Estes resultados vêm enfatizar a importância do nosso estudo, visto que foi igualmente obtida uma relação positiva entre os níveis de glicémia e a extensão do

EAM, medidos pelos níveis de TM e a FE (%) obtida na angiografia coronária.

Terceiro, a hiperglicémia aguda pode precipitar uma diurese osmótica. A consequente depleção de volume poderá interferir com os mecanismos de Frank-Starling, importantes na compensação da falência do ventrículo esquerdo, promovendo um menor volume diastólico final e a consequente diminuição no volume de ejeção sistólico ^(15,16).

Quarto, a hiperglicémia de stress poderá ser um marcador de lesão aguda cardíaca no EAM ⁽¹⁷⁾. Lesões cardíacas mais extensas provocam um aumento das hormonas de stress (promovendo a glicogenólise e hiperglicémia), aumentando o risco de insuficiência cardíaca e de mortalidade.

Quinto, a hiperglicémia de stress encontra-se também associada a um risco de mortalidade mais elevado em pacientes diabéticos com EAM, mas o seu efeito é menor em comparação com pacientes não diabéticos ⁽¹⁸⁾. Por norma, pacientes diabéticos são submetidos a tratamento com insulina durante e após EAM. Este tratamento pode reduzir o aumento dos ácidos gordos durante a isquémia miocárdica, promovendo captação de glicose para o metabolismo anaeróbico, diminuindo o estado de coagulabilidade por níveis de tromboxano A e actividade do inibidor do activador do plasminogénio (PAI-1) reduzidos ^(19,20).

O estudo DIGAMI ⁽²¹⁾ demonstrou que a administração imediata de uma infusão de insulina-glicose, seguida de uma multidosagem de insulina subcutânea, reduziu a taxa de mortalidade de forma significativa em pacientes após EAM com glicémia na admissão hospitalar >11 mmol/l, não existindo contudo impacto intra-hospitalar do tratamento instituído. No entanto, o estudo DIGAMI 2 ⁽²²⁾ não suportou as conclusões do primeiro estudo!

Limitações do Estudo...

Diferenças no uso de fármacos (ácido acetilsalicílico, clopidogrel, estatinas, beta-bloqueantes ou IECA/ARA) influenciam a morbidade e mortalidade intrahospitalares bem como o prognóstico do EAM. No nosso estudo não foi analisada a influência destes fármacos nos eventos clínicos cardíacos adversos.

O fato da HbA1c não ter sido medida na admissão e a inexistência de testes de tolerância oral à glicose na fase de recuperação, impede-nos de afirmar se a hiperglicémia na admissão foi causada por diabetes *mellitus* subdiagnosticada ou por stress severo durante a fase aguda do EAM. Foi usada a história médica pessoal de cada paciente, para determinar a existência de DM.

De acordo com as *guidelines* da diabetes, todos os pacientes com doença coronária e sem diabetes conhecida, devem ser rastreados para a diabetes tipo 2 através de um teste oral de tolerância à glicose e através da medição da HbA1c ⁽²³⁾.

CONCLUSÕES

A glicemia à admissão revelou-se um marcador independente de severidade do EAM, na população global estudada,

reflectindo não só stress agudo, mas também um distúrbio metabólico global, que agrava o prognóstico e requer intervenção.

O impacto da hiperglicémia de stress na dinâmica ventricular e mortalidade intrahospitalar, revelou-se mais importante a nível de pacientes não diabéticos, podendo ser utilizado como marcador precoce de alto risco individual. Estes pacientes poderão beneficiar de uma estratégia de tratamento apropriada, incluindo um restrito controlo da glicemia.

A medição da glicemia na admissão hospitalar poderá ser usada como um método discriminador inicial para detectar pacientes de elevado risco. As concentrações de glicemia encontram-se disponíveis dentro de minutos após a admissão, altura em que outros elementos de predição de risco (marcadores de necrose miocárdica) poderão estar normais.

Contudo, um maior número de estudos para avaliar o efeito do controlo intensivo da glicemia na mortalidade intrahospitalar após EAM é necessário, para potenciar os resultados obtidos na nossa população.

BIBLIOGRAFIA

1. Ceriello A. Acute hyperglycaemia: a "new" risk factor during myocardial infarction. *European Heart Journal* 2005; 26:328-31.
2. Richard W, Nesto MD, Rodrigo M, Lago MD. Glucose: a biomarker in acute myocardial infarction ready for prime time? *Circulation*. 2008; 117:990-92.
3. Undas A, Wiek I, Stepien E. 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: 1590-95.
4. Mudespacher D, et al. Admission glycaemia and outcome in patients with acute coronary syndrome. *Diabetes Vasc. Dis Res*. 2007; 4: 346-52.
5. Straumann E, Kurz DJ, Muntwyler J, et al. Admission glucose concentrations independently predict early and late mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary or rescue percutaneous coronary intervention. *Am Heart J*. 2005; 150: 1000-06.
6. Capes SE, Hunt D, Milberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet*. 2000; 343: 773-78.
7. Wahab NN, Cowden EA, Pearce NJ, Gardner MJ, Merry H, Cox JL. Is blood glucose an independent predictor of mortality in acute myocardial infarction in the thrombolytic era? *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40: 1748-54.
8. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events: a meta-regression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12,4 years. *Diabetes Care*. 1999; 20: 233-40.
9. Allison SP, Tomlin PJ, Chamberlain MJ. Some effects of anaesthesia and surgery on carbohydrate and fat metabolism. *Br J Anaesth*. 1969; 41: 588-92.
10. Clarke RSJ, Johnston H, Sheridan B. The influence of anaesthesia and surgery on plasma cortisol, insulin and free fatty acids. *Br J Anaesth*. 1970; 42: 295-99.
11. Oliver MF, Opie LH. Effects of glucose and fatty acids on myocardial ischaemia and arrhythmias. *Lancet*. 1994; 343: 155-58.

12. Mjos OD. Effect of free fatty acids on myocardial function and oxygen consumption in intact dogs. *J Clin Invest.* 1971; 50: 1386-89.
13. Malmberg K, Herlitz J, Hjalmarson A, Ryden L. Effects of metoprolol on mortality and late infarction in diabetics with suspected acute myocardial infarction: retrospective data from two large studies. *Eur Heart J.* 1989; 10: 423-28
14. Timmer JR, Van der Horst IC, Ottervanger JP, et al. Prognostic value of admission glucose in non diabetic patients with myocardial infarction. *Am Heart J.* 2004; 148:339-404.
15. Holubarsch C, Ruf T, Goldstein DJ, et al. Existence of the Frank-Starling mechanism in the failing human heart: investigation on the organ, tissue and sarcomere levels. *Circulation.* 1996; 94: 683-89.
16. Marcus JT, Gotte MJ, Van Rossum AC, et al. Myocardial function in infarcted and remote regions early after infarction in man: assessment by magnetic resonance tagging and strain analysis. *Magn Reson Med.* 1997; 38: 803-10.
17. Tansey MJB, Opie LH. Plasma glucose on admission to hospital as a metabolic index of the severity of acute myocardial infarction. *Can J Cardiol.* 1986; 2: 326-31.
18. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Ryden L. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction. *Circulation.* 1999; 99: 2626-32.
19. Davi G, Catalano I, Aversa M, et al. Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1990; 322: 1769-74.
20. Jain SK, Nagi DK, Slavin BM, Lumb PJ, Yudkin JS. Insulin therapy in type 2 diabetic patients suppresses plasminogen activator inhibitor (PAI-1) activity and proinsulin like molecules independently of glycaemic control. *Diabetes Med.* 1993; 10: 27-32.
21. 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. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 26: 57-65.
22. Malmberg K, Ryden L, Wedel H, 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; 26: 650-61.
23. Ryden L, Standl E, Bartnik M, et al. 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: 88-136.
24. Gale C, Kashinath C, Brooksby P. The association between hyperglycaemia and elevated troponin levels on mortality in acute coronary syndromes. *Diabetes Vasc Dis Res.* 2006; 3: 80-3
25. Norhammar A, Ryden L, Malmberg K. Admission plasma glucose: independent risk factor for long term prognosis after myocardial infarction even in nondiabetic patients. *Diabetes Care.* 1999; 22: 1827-31.
26. Oswald G, Smith C, Betteridge D, Yudkin J. Determinants and importance of stress hyperglycaemia in non-diabetic patients with myocardial infarction. *BMJ.* 1986; 293: 917-22.

