

The Role of Glucose, Insulin and Potassium Infusion in Treatment of High Risk Acute Coronary Syndrome

Samad Golshani¹,
Marziyeh Emadi²,
Jamshid Yazdani Cherati³,
Soheyla Fallah⁴,
Zahra Kashi⁵

¹ Assistant Professor, Department of Cardiology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Cardiologist, Sari, Iran

³ Assistant Professor, Department of Biostatistics, Health Sciences Research Centre, Faculty of Health, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁴ BSc in Nursing, Fatemeh Zahra Hospital, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁵ Associate Professor, Diabetes Research Centre, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received August 16, 2014; Accepted April 21, 2014)

Abstract

Background and purpose: In ischemic state some substrates are shifted to glucose leading to less oxygen consumption. The aim of this study was to assess the effect of glucose, insulin and potassium (GIK) infusion in patients with high risk acute coronary syndrome (ACS).

Materials and methods: A double-blind, pilot clinical trial was conducted in 41 high-risk ACS-NSTEMI-patients attending Emergency Department in the first 12h of showing symptoms. They were randomly assigned to receive either GIK (n=20) or conventional treatment (n=21). We recorded the patients' demographic information, serum troponin level and Electrocardiogram (ECG) findings in admission and 24 hours later, and 30-day mortality rate.

Results: The mean age of patients was 61.46±12.13 years and there were 21 (51.2%) male. There was no significant difference between two groups in age, gender, history of underlying diseases and lab data (P>0.05). ECG changes showed improvements among 9 patients in GIK group (50%) and 7 patients in control group (33.3%) (P=0.55). The mean changes of troponin level in GIK and control groups were 1.01±2.03 and 1.87±4.40, respectively. The 30-day mortality rate was zero.

Conclusion: This study showed no significant difference in efficacy of high dose GIK on ECG changes, serum troponin level and one-month mortality rate after treatment.

Keywords: Glucose-insulin-potassium, unstable angina, myocardial injury

بررسی اثر محلول گلوکز، انسولین و پتاسیم (GIK) در درمان آنژین ناپایدار پرخطر

صمد گلشنی^۱
مرضیه عمادی^۲
جمشید یزدانی چراتی^۳
سهیلا فلاح^۴
زهرا کاشی^۵

چکیده

سابقه و هدف: در شرایط ایسکمیک شیفست سوبسترا تا حدی از اسیدهای چرب به سمت متابولیسم گلوکز رخ می‌دهد که اثر مفید آن کاهش مصرف اکسیژن است. این مطالعه با هدف بررسی تاثیر محلول گلوکز، انسولین و پتاسیم (GIK) در بیماران دچار آنژین ناپایدار پرخطر انجام شده است.

مواد و روش‌ها: مطالعه حاضر به صورت پایلوت کارآزمایی بالینی دوسوکور بر روی ۴۱ بیمار با تشخیص آنژین ناپایدار پرخطر که طی ۱۲ ساعت ابتدایی شروع علائم به اورژانس مراجعه کرده بودند، انجام شد. به صورت تصادفی ۲۰ نفر تحت درمان با محلول GIK با ۲۱ مورد کنترل مقایسه شدند. داده‌های اولیه بیماران، تروپونین و الکتروکاردیوگرام (ECG) ابتدای ورود و ۲۴ ساعت بعد و میزان مرگ و میر ۳۰ روزه بیماران ثبت شد.

یافته‌ها: میانگین سنی کل بیماران $61/46 \pm 12/13$ سال بود که ۲۱ نفر آنان را مردان (۵۱/۲ درصد) تشکیل می‌دادند. بین سن، جنس، سابقه بیماری زمینه‌ای و داده‌های آزمایشگاهی دو گروه در ابتدای مطالعه اختلاف آماری معناداری وجود نداشت ($p > 0/05$). تغییرات ECG در ۹ بیمار گروه GIK (۵۰ درصد) و ۷ بیمار گروه کنترل (۳۳/۳ درصد) مطلوب بود ($p = 0/55$). میانگین تغییر سطح تروپونین در گروه GIK برابر $1/01 \pm 2/03$ و در گروه کنترل $1/87 \pm 4/40$ بود ($p = 0/43$). در مطالعه حاضر هیچ مرگی در دو گروه مورد مطالعه در پی‌گیری کوتاه مدت بیماران (۳۰ روز بعد MI) مشاهده نشد.

استنتاج: محلول با دوز بالای GIK در مقایسه با درمان استاندارد در تغییرات ECG، سطح تروپونین و مرگ و میر یک ماهه پس از درمان تفاوت آماری معنی‌داری با هم ندارند.

واژه‌های کلیدی: محلول گلوکز انسولین پتاسیم، آنژین ناپایدار، آسیب میوکارد

مقدمه

تغییر یافته و اسیدهای چرب آزاد جایگزین گلوکز می‌شوند (۲،۱). در بزرگسالی و در شرایط ایسکمیک (چه فیزیولوژیک و چه دارویی) شیفست سوبسترا تا حدی به

قلب انسان در دوره جنینی که تحت شرایط کمبود اکسیژن به سر می‌برد از گلوکز به عنوان سوخت غالب خود استفاده می‌کند و پس از تولد، سوبسترای اصلی

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی شماره ۵۳-۹۲ است که توسط معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران تامین شده است.

E-mail: kashi_zahra@yahoo.com

مؤلف مسئول: زهرا کاشی - ساری: بیمارستان امام خمینی (ره)، مرکز تحقیقات دیابت

۱. استادیار، گروه قلب و عروق، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. متخصص قلب، ساری، ایران

۳. استادیار، گروه آمار زیستی، مرکز تحقیقات علوم بهداشتی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۴. کارشناس پرستاری، بیمارستان فاطمه زهرا (س)، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۵. دانشیار، گروه داخلی، مرکز تحقیقات دیابت، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۵/۱۵ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۳/۸/۲۱ تاریخ تصویب: ۱۳۹۴/۲/۱

مدل های تجربی (۱۸،۱۷) و هم چنین متا آنالیز اخیر که اثر مفید GIK را در کاهش آسیب میوکارد در جراحی قلب بالغین و بهبود عملکرد همودینامیک نشان داد (۱۹)، محلول GIK مجدداً مورد توجه قرار گرفته است. مطالعه حاضر با در نظر گرفتن اهمیت وقایع کرونری حاد در جامعه از نظر بهداشتی و تأثیر درمان های زود هنگام بر پیامدهای زودرس و دیررس بیماران و نقش عوامل متابولیک طی روند درمان، و با علم به این که درمان با محلول GIK یک روش درمانی عموماً در دسترس و ارزان بوده و هزینه درمان با آن پایین می باشد (۲۰) و هم چنین مطالعات ناکافی در زمینه افراد با آنژین ناپایدار پرخطر که در واقع در مراحل اولیه ایسکمی هستند، جهت بررسی تأثیر محلول GIK در این بیماران طراحی گردید.

مواد و روش ها

مطالعه حاضر یک مطالعه کارآزمایی بالینی دوسوکور بر روی ۴۱ بیمار بوده است که بر اساس یافته های بالینی و الکتروکاردیوگرافیک و Thrombolysis In Myocardial Infarction Score (TIMI Score) به عنوان Unstable Tioangina/ non-ST Elevation Myocardial Infarction (U/A/NSTEMI) دسته بندی شده (۱۱، ۱۴) و در اورژانس یا CCU مرکز قلب مازندران بستری شدند، انجام شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل بیمارانی بود که با تشخیص high risk U/A/ NSTEMI در ۱۲ ساعت ابتدایی پس از سکت قلبی به بیمارستان مراجعه کرده بودند. بیماران با کراتینین بیش از ۳mg/dl، اولیگوری و آنوری، افراد دچار دیس پنه کلاس IV (به دلیل احتمال خطر حجم مایع)، بارداری، هیپرکالمی با پتاسیم بیش از ۵/۵^{meq/lit} (قبل از مداخله) و سابقه اختلال عملکرد شدید بطن چپ (EF < 35%) و یا علائم نارسایی قلبی در زمان بستری و هم چنین بیمارانی که کاندید آنژیوگرافی زودرس طی ۲۴ ساعت اول شدند،

سمت متابولیسم گلوکز رخ می دهد. فواید انرژی زایی استفاده از گلوکز به عنوان سوخت در شرایط ایسکمیک از این حقیقت سرچشمه می گیرد که اکسیداسیون اسیدهای چرب نسبت به گلوکز با مصرف اکسیژن بیش تری همراه است (۳). بر همین اساس، در ایسکمی متوسط تا شدید استفاده میوکارد از گلوکز برای تولید انرژی افزایش می یابد گرچه در عین حال اکسیداسیون اسیدهای چرب آزاد به عنوان سوسترای غالب در قلب ایسکمیک ادامه پیدا می کند که خود می تواند با مهار مستقیم پیرووات دهیدروژناز و افزایش تجمع لاکتات و هیدروژن در سلول های ایسکمیک، اکسیداسیون گلوکز را مهار کرده و موجب کاهش عملکرد انقباضی میوکارد گردد (۸-۴). از سوی دیگر نشان داده شده است که افزایش اسیدهای چرب زنجیره بلند طی بتا اکسیداسیون، آستانه ایجاد آریتمی بطنی را کاهش داده و اختلال عملکرد دیاستولیک را القا می کند (۹). مهار اکسیداسیون اسیدهای چرب آزاد به هر وسیله ای باعث افزایش در مصرف گلوکز به عنوان سوسترای میوکارد می گردد (۱۰) لذا انتظار می رود مداخلات درمانی با هدف شیفت سوسترای میوکارد به سمت متابولیسم گلوکز در بیماران ایسکمیک قلبی مفید باشد (۱۱).

محلول Glucose Insulin plus Potassium (GIK)

برای بهبود تولید انرژی بهتر و بهبود عملکرد انقباضی به کار رفته است و یکی از اولین درمان هایی بود که برای محافظت میوکارد ایسکمیک مورد مطالعه قرار گرفت و اولین بار توسط Sodi-pallares و همکاران به عنوان محلول پلاریزان جهت تثبیت غشای سلولی و پیشگیری از وقوع آریتمی استفاده شد (۱۶-۱۲). در هر حال با توجه به مطالعات متناقض در این زمینه، استفاده از محلول GIK به عنوان استفاده روتین در بالین کم تر مورد توجه قرار گرفته است و با توجه به مطالعات اخیر و کاهش مورتالیتی قابل مقایسه با اثرات درمان فیبرینولیتیک اولیه با استفاده از این محلول (۱۳، ۱۵) و اثرات مثبت اینوتروپیک مستقیم انسولین روی قلب موش ها پس از ایسکمی در

از مطالعه خارج شدند. بیماران واجد شرایط پس از اخذ رضایت‌نامه کتبی وارد مطالعه شدند و به صورت راندوم به ۲ گروه دریافت‌کننده محللول GIK و درمان معمول دسته‌بندی شدند. بیماران گروه GIK پس از اندازه‌گیری قند و پتاسیم اولیه خون تحت درمان با محللول high dose GIK قرار گرفتند. در این گروه محللولی شامل گلوکز ۲۵ درصد با پتاسیم ۸۰ میلی‌اکی‌والان در لیتر و انسولین رگولار ۶۰ واحد در لیتر با سرعت ۱/۵cc/kg/h با استفاده از میکروست انفوزیون شد. مدت مداخله ۲۴ ساعت بود (۲۱). قند خون بیماران دریافت‌کننده GIK به‌طور سریال (هر ۲ ساعت طی ۱۲ تا ۲۴ ساعت اول) چک شد و در صورت گلوکز خارج از محدوده نرمال ($180 < B.S < 120$)، قند هر یک ساعت جهت تنظیم دقیق انسولین چک می‌شد. میزان انسولین تجویزی سرم ساعت بعد براساس قند خون بیمار طبق روش زیر اصلاح می‌شد:

BS:80-120(-2U)

BS:180-240(+2U)

BS:>240(+4U)

جهت جلوگیری از هیپرکالمی، میزان پتاسیم خون هر ۸ ساعت اندازه‌گیری شد و در صورت هیپرکالمی، انفوزیون پتاسیم قطع و در صورت هیپوکالمی نیز درمان استاندارد انجام شد. در افراد با قند خون خیلی بالاتر از ۳۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر یا افت قند (کم‌تر از ۸۰) یا عدم تحمل یا عوارض احتمالی (فلیت و غیره)، انفوزیون قطع شده و درمان روتین ادامه می‌یافت و بیمار از مطالعه خارج می‌شد.

گروه شاهد سرم نرمال سالین و درمان‌های دارویی معمول را دریافت می‌کردند. با توجه به حساسیت و اختصاصیت بالای تروپونین برای تشخیص آسیب میوکارد (۱۵،۱۳)، سنجش میزان Troponin I سرم ۲۴ ساعت پس از شروع علائم که مطابق با پیک سطح سرمی آن پس از آسیب می‌باشد به روش ایمونوکروماتوگرافیک با دستگاه RAMP ساخت

کشور کانادا انجام شد. حساسیت این کیت ۹۸/۵۸ درصد و تغییرات بین دفعات اندازه‌گیری قابل قبول ($CV < 15$ درصد) بود. تغییرات نوار قلب بیماران طی زمان بستری نیز بررسی و مورد مقایسه قرار گرفت. برگشت تغییرات قطعه ST به اندازه ۰/۰۵ میلی‌ولت و موج T به اندازه ۰/۱ میلی‌ولت تغییر مطلوب در ECG روز بعد تلقی گردید. عارضه مرگ حین درمان نیز به عنوان شکست در همان گروه ثبت شد. ارزیابی‌کنندگان پیامدها و بیماران از این که بیمار محللول GIK یا سرم ساده دریافت می‌کند، اطلاعی نداشتند. جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها از برنامه نرم‌افزاری SPSS و آزمون‌های شاخص‌های مرکزی، پراکندگی، برای مقایسه داده‌های کیفی، آزمون آماری مربعات (CHI-SQUARE) و دقیق فیشر و برای داده‌های کمی از student t test استفاده شد. جهت بررسی نرمالیتی داده‌ها از آزمون ناپارامتریک kolmogrov-smironov استفاده شد و نهایتاً با توجه به نرمال نبودن داده‌ها از آزمون ناپارامتریک mann-whitney استفاده شد. برای بررسی اثر مدت زمان شروع درد تا مداخله از آزمون کاپلان مایر و برای مقایسه دو گروه نیز از آزمون Taron-ware استفاده گردید. ($p < 0.05$) از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

از ۴۱ فرد مورد مطالعه، ۲۱ نفر (۵۱/۲ درصد) مرد بودند (۱۱ نفر از بیماران گروه GIK و ۱۰ نفر از بیماران گروه کنترل) $p = 0.72$. میانگین سنی بیماران برابر $61/46 \pm 12/13$ سال بود و از ۴۱ بیمار، ۱۲ بیمار (۲۹/۳ درصد) سابقه بیماری دیابت و ۱۶ بیمار (۳۹ درصد) سابقه فشارخون بالا داشتند. اطلاعات اولیه دو گروه در جدول شماره ۱ آمده است. یک بیمار گروه GIK به دلیل قند خون (BS) بسیار بالا و تجویز انسولین خارج از پروتکل از مطالعه خارج شد و یک مورد نیز به دلیل فلیت محل تزریق از مطالعه

برای مقایسه تروپونین زمان صفر با توجه به عدم توزیع نرمال داده‌ها از آزمون ناپارامتری mann-whitney استفاده شد. تروپونین زمان صفر به ترتیب در گروه مداخله و کنترل $0/52 \pm 1/44$ و $0/072 \pm 0/025$ بود ($p=0/18$). میانگین تغییر سطح تروپونین در گروه GIK برابر $1/01 \pm 2/03$ و در گروه کنترل $1/87 \pm 4/40$ بود. با وجود این که میانگین افزایش سطح تروپونین در گروه کنترل بیش تر بود، این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبود ($p=0/43$). میانگین تروپونین بیماران 24 ساعت پس از درمان در گروه GIK برابر $1/54 \pm 0/59$ و در گروه کنترل برابر $2/12 \pm 1/06$ بود که با استفاده از آزمون ناپارامتری mann-whitney اختلاف دو گروه معنی دار نبود ($p=0/799$).

میانگین قند خون بیماران در شروع مداخله $160/2 \pm 97/11$ و در گروه کنترل $127/52 \pm 47/18$ بود ($p=0/17$) با استفاده از آزمون T مستقل برابر با $1/38$ و درجه آزادی 39 معنی دار نشد. بیماران تحت درمان با GIK در 73 درصد از موارد اندازه گیری قند خون در طیف نرمال قرار داشتند و در 27 درصد موارد قند خون بیماران در محدوده کم تر از 100 یا بالاتر از 200 میلی گرم در دسی لیتر بوده است. تاثیر مطلوب شروع زودتر مداخله به صورت مجزا آنالیز گردید که نتایج در بیمارانی که زیر یک ساعت از شروع علائم مراجعه کرده بودند، بهتر بود ولی از لحاظ آماری معنی دار نبوده است. در بیماران مورد مطالعه هیچ مورد مورتالیتی در طی 30 روز رخ نداد.

بحث

در مطالعه حاضر که به صورت پایلوت (Pilot) انجام شد، با وجود این که درصد بیمارانی که تغییرات بهتری در ECG بعد از مطالعه داشتند در گروه GIK بیش تر بود، این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبود. هم چنین با وجود این که میانگین افزایش سطح تروپونین در گروه کنترل بیش تر بود اما این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبود. در

خارج گردید. میانگین قند خون بیماران دریافت کننده GIK در ساعات مختلف درمان در جدول شماره 2 آورده شده است.

Error! No text of specified style in document. 1: اطلاعات اولیه

مربوط به بیماران به تفکیک گروه ها

فاکتورهای مورد بررسی	گروه GIK	گروه کنترل	سطح معنی داری
تعداد کل	20	21	
سن (سال)	$57/95 \pm 11/70$	$64/80 \pm 11/83$	0/70
جنس (مرد)	11 (55%)	10 (47/6%)	0/72
سابقه دیابت	5 (25%)	7 (33/3%)	0/70
سابقه فشار خون بالا	5 (25%)	11 (52/4%)	0/072
مدت زمان شروع درد تا مراجعه (ساعت)	$4/07 \pm 3/66$	$4/64 \pm 3/29$	0/60
تروپونین اولیه (meq/l)	$0/52 \pm 1/44$	$0/08 \pm 0/11$	0/18
Ejection Fraction (درصد)	$49/5 \pm 8/79$	$49/75 \pm 5/84$	0/91
کراتینین اولیه (mg/dl)	$1/17 \pm 0/43$	$1/13 \pm 0/31$	0/87
قند خون اولیه (mg/dl)	$160/2 \pm 97/11$	$127/52 \pm 47/18$	0/17
کلسترول (mg/dl)	$173/64 \pm 59/51$	$167/61 \pm 40/30$	0/83
LDL (mg/dl)	$100/64 \pm 39/01$	$95/50 \pm 31/30$	0/69
HDL (mg/dl)	$39/14 \pm 10/24$	$39/81 \pm 12/90$	0/87
TG (mg/dl)	$181/07 \pm 151/30$	$135/94 \pm 69/06$	0/27

LDL: Low-density lipoprotein, HDL: High-density lipoprotein, TG: Triglyceride

جدول شماره 2: تغییرات قند خون بیماران گروه GIK در ساعات مختلف درمان

فاکتورهای مورد بررسی	انحراف معیار \pm میانگین	فراوانی بیماران با BS<100	فراوانی بیماران با BS>200
BS1	$157/15 \pm 69/81$	2 (4/9)	2 (4/9)
BS2	$177/89 \pm 71/03$	1 (2/4)	5 (12/2)
BS3	$161/05 \pm 80/79$	3 (7/3)	5 (12/2)
BS4	$133/52 \pm 38/14$	5 (12/2)	-
BS5	$121/68 \pm 30/35$	6 (14/6)	-
BS6	$149/68 \pm 63/35$	3 (7/3)	2 (4/9)
BS7	$138/52 \pm 47/04$	3 (7/3)	1 (2/4)

BS: Blood Sugar

هم چنین میانگین پتاسیم قبل از شروع درمان در گروه GIK برابر $4/49 \pm 0/49$ بود که بعد درمان به $4/01 \pm 0/60$ کاهش پیدا کرد. بررسی تغییرات ECG بعد از درمان نشان داد که تغییرات ECG در 8 بیمار (44/4 درصد) گروه GIK و 7 بیمار (33/3 درصد) گروه کنترل مطلوب بود. بین دو گروه اختلاف آماری معنی داری دیده نشد ($p=0/55$).

ساعت از شروع علائم مراجعه کرده بودند و مداخله بلافاصله شروع شده بود.

در مطالعه Selker و همکاران که اثر شروع محلول GIK در افراد با ACS در اولین فرصت و خارج بیمارستان بررسی شد، گرچه محلول بر روی پیشرفت به سمت سکته قلبی موثر نبود اما در کاهش سایز بافت ایسکمیک (به میزان ۸۰ درصد) و کاهش میزان مرگ و میر و ایست قلبی طی ۳۰ روز مفید گزارش گردید هم‌چنین پس از ۱ سال پی‌گیری در افرادی که دچار STEMI شده بودند، میزان مورتالیتی، ایست قلبی و بستری به علت نارسایی قلبی به طور معنی‌داری در گروه دریافت‌کننده این محلول پایین‌تر بود (۲۵). در این مطالعه مداخله خیلی زود شروع شد و اثرات مفید در پی‌گیری‌های بعدی ۱ ماهه و ۱ ساله دیده شد در حالی که در مطالعه حاضر طی ۱۲ ساعت اول مداخله انجام شد و در افراد با NSTEMI انجام گردید و پی‌گیری تنها ۳۰ روز بود.

انسولین به طور مستقیم و غیرمستقیم متابولیسم میوکاردا، فعالیت عروقی، میکروسیرکولاسیون و پتانسیل غشای سلول را تحت تاثیر قرار می‌دهد که همه این موارد در زمان ناهمگونی بین جریان خون و نیاز به انرژی برای قلب مفید خواهند بود. هم در مدل‌های ایزوله آزمایشگاهی و هم در حیوانات آزمایشگاهی نشان داده شده است که انسولین در زمان ایسکمی سبب کاهش لاکتات بین سلولی و کاهش تجمع پروتون‌ها می‌شود که عملکرد قلب را هنگام خون‌رسانی مجدد تعدیل می‌کند. علاوه بر این در شرایط هایپوکسی انسولین گلیکولیز غیرهوازی را افزایش می‌دهد که سبب فراهم آوردن سوخت برای غشای سلول جهت انتقال فعال یون و جلوگیری از افزایش بار کلسیم بین سلولی در طی هایپوکسی می‌شود (۱۵). این عملکردهای انسولین به همراه نقش آن در افزایش تولید نیتریک اکسید جهت وازودیلاتاسیون و تحریک مستقیم پمپ سدیم-پتاسیم وابسته به ATPase که سبب ثبات بیش‌تر میوکاردا هنگام

مطالعه Mehta و همکاران که بر روی اثرات GIK در مورتالیتی بیماران STEMI انجام شد، بیماران به ۲ گروه مراقبت معمول و high dose GIK تصادفی شدند. در این مطالعه تفاوتی در میزان ایست قلبی، شوک کاردیوژنیک، MI مجدد، Heart Failure (HF) در هفت روز بستری و هم‌چنین تفاوتی در زیرگروه‌ها اعم از DM، وجود یا عدم وجود HF، دریافت و یا عدم دریافت خون‌رسانی مجدد وجود نداشت که علت را میزان قند بالاتر در گروه GIK مطرح و توصیه به مطالعات بعدی با دوز بالاتر انسولین کردند (۲۱) که در مطالعه حاضر از دوز بالاتر انسولین (۶۰ در مقابل ۵۰ واحد در لیتر) استفاده شد. در مطالعه متاآنالیز Goyal و همکاران کارآزمایی‌های بالینی مربوط به نقش درمان با انسولین شامل GIK در بیماران با بیماری کرونری حاد (ACS) و بیماران بدحال (Critical) غیر از ACS بررسی شد و نشان داده شد که کارآزمایی‌های بالینی که درمان GIK با دوز ثابت تجویز شده بود، با نتایج بالینی بهتری همراه بودند. بهتر است تمرکز بر روی طراحی کارآزمایی‌های بالینی باشد که دوز انسولین برای رسیدن گلوکز به حد نزدیک به نرمال تنظیم شود. هم‌چنین بیان کردند که تاثیر کنترل گلوکز با واسطه انسولین در بیماران ACS در حال حاضر نامشخص است. Visser و همکاران در مطالعه‌ای بر روی بیماران غیر دیابتی که تحت جراحی بای پس قلب قرار گرفتند، اثر ضد التهابی سرم GIK را نشان دادند (۲۳). برخلاف مطالعه حاضر در مطالعه انجام شده توسط Krljanac و همکارانش در مورد تاثیر محلول GIK بر روی بیماران STEMI که ترومبولیتیک تراپی دریافت کرده بودند، بروز حوادث قلبی مازور شامل مرگ قلبی، MI مجدد، تکیکاری بطنی، فیبریلاسیون بطنی و نارسایی شدید قلب طی یک ماه پس از تزریق GIK همراه با خون‌رسانی مجدد کاهش معنی‌داری داشت (۲۴) که ممکن است زمان زودرس مداخله در نتیجه‌گیری بهتر تاثیرگذار بوده است چرا که در این مطالعه بیماران طی ۲

- reperfusion in the isolated rat heart. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 36(6): 794-801.
9. Mathur A, Sims HF, Gopalakrishnan D, Gibson B, Rinaldo P, Vockley J, et al. Molecular heterogeneity in very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency causing pediatric cardiomyopathy and sudden death. *Circulation* 1999; 99(10): 1337-1343.
 10. Bonnet D, Martin D, Pascale De Lonlay, Villain E, Jouvet P, Rabier D, et al. Arrhythmias and conduction defects as presenting symptoms of fatty acid oxidation disorders in children. *Circulation* 1999; 100(22): 2248-2253.
 11. Gupta P, Gupta S, Mittal V, Jeet K, Tiwari R, Mishra A. Role of glucose-insulin-potassium regimen in non-ST elevation myocardial infarction/unstable angina. *J Indian College Cardiol* 2011 ; 1(1): 10-16.
 12. Fath-Ordoubadi F, Beatt KJ. Glucose-insulin-potassium therapy for treatment of acute myocardial infarction an overview of randomized placebo-controlled trials. *Circulation* 1997; 96(4): 1152-1156.
 13. Keller T, Zeller T, Ojeda F, Tzikas S, Lillpopp L, Sinning C. Serial changes in highly sensitive troponin I assay and early diagnosis of myocardial infarction. *JAMA* 2011; 306(24): 2684-2693.
 14. Yan AT, Yan RT, Huynh T, Casanova A, Raimondo FE, Fitchett DH, et al. Understanding physicians' risk stratification of acute coronary syndromes: insights from the Canadian ACS 2 Registry. *Arch Int Med* 2009; 169(4): 372-378.
 15. Kloner RA, Nesto RW. Glucose-insulin-potassium for acute myocardial infarction continuing controversy over cardioprotection. *Circulation* 2008; 117(19): 2523-2533.
 16. Sodi-Pallares D, Testelli MR, Fishleder BL, Bisteni A, Medrano GA, Friedland C, et al. Effects of an intravenous infusion of a potassium-glucose-insulin solution on the electrocardiographic signs of myocardial infarction: A preliminary clinical report*. *Am J Cardiol* 1962; 9(2): 166-181.
 17. Baines CP, Wang L, Cohen MV, Downey JM. Myocardial protection by insulin is dependent on phosphatidylinositol 3-kinase but not protein kinase C or KATP channels in the isolated rabbit heart. *Basic Res Cardiol* 1999; 94(3): 188-198.
 18. Jonassen AK, Sack MN, Mjøs 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; 89(12): 1191-1198.
 19. Fan Y, Zhang AM, Xiao YB, Weng YU, Hetzer R. Glucose-insulin-potassium therapy in adult patients undergoing cardiac surgery: a meta-analysis. *Europ J Cardio-Thorac Surg* 2011; 40(1): 192-199.
 20. Selker HP, Beshansky JR, Griffith JL, D'Agostino RB, Massaro JM, Udelson JE. Study design for the Immediate Myocardial Metabolic Enhancement During Initial Assessment and Treatment in Emergency Care (IMMEDIATE) Trial: A double-blind randomized controlled trial of intravenous glucose, insulin, and potassium for acute coronary syndromes in emergency medical services. *Am Heart J* 2012; 163(3): 315-322.
 21. Mehta SR, Yusuf S, Díaz 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; 293(4): 437-446.
 22. Goyal A, Nerenberg K, Gerstein HC, Umpierrez G, Wilson PW. Insulin therapy in

- acute coronary syndromes: an appraisal of completed and ongoing randomised trials with important clinical end points. *Diab Vasc Dis Res* 2008; 5(4): 276-284.
23. Visser L, Zuurbier CJ, Hoek FJ, Opmeer BC, de Jonge E, de Mol BA, et al. Glucose, insulin and potassium applied as perioperative hyperinsulinaemic normoglycaemic clamp: effects on inflammatory response during coronary artery surgery. *Br J Anaesth* 2005; 95(4): 448-457.
24. Krljanac G, Vasiljević Z, Radovanović M, Stanković G, Milić N, Stefanović B, et al. Effects of glucose-insulin-potassium infusion on ST-elevation myocardial infarction in patients treated with thrombolytic therapy. *Am J Cardiol* 2005; 96(8): 1053-1058.
25. Selker HP, Udelson JE, Massaro JM, Ruthazer R, D'Agostino RB, Griffith JL, et al. One-year outcomes of out-of-hospital administration of intravenous glucose, insulin, and potassium (GIK) in patients with suspected acute coronary syndromes (from the IMMEDIATE [Immediate Myocardial Metabolic Enhancement During Initial Assessment and Treatment in Emergency Care] Trial). *Am J Cardiol* 2014; 113(10): 1599-605.