

بررسی اثرات نحوه کنترل قند خون بر پیش آگهی داخل بیمارستانی بیماران دیابتی مبتلا به سندرم حاد کرونری

تاریخ دریافت: ۹۸/۰۱/۲۱ - تاریخ پذیرش: ۹۸/۰۴/۰۱

خلاصه

مقدمه

بیماری قلبی عروقی در دیابتیکها بیشتر از جمعیت عمومی است و عوارض نامطلوب آن نیز بیشتر است. تاکنون روش های متعددی جهت کنترل سطح گلوکز خون در سندرم حاد کرونری پیشنهاد شده است. در مطالعه حاضر به منظور کاهش عوارض داخل بیمارستانی دو روش متفاوت کنترل قند بررسی شد.

روش کار

۲۰۰ بیمار دیابتیک مبتلا به سندرم حاد کرونری بستری شده در دپارتمان قلب بیمارستان امام رضا (ع) مشهد، در ابتدای بستری تحت درمان انسولین به مدت ۴۸ ساعت قرار گرفتند و سپس به صورت تصادفی به دو گروه کنترل شدید ۱ و کنترل متعارف ۲ تقسیم شدند. در گروه اول (گروه کنترل شدید) یکبار قبل از هر وعده غذایی و یکبار ۲ ساعت بعد از غذا (۶نوبت) قند خون کنترل گردید و میزان انسولین بر اساس جدول تجویز شد. سطح هدف گلوکز ناشتا ۷۰ تا ۱۱۰ mg/dl و ۲ ساعت بعد از غذا زیر ۱۸۰ mg/dl بود. در گروه دوم (گروه کنترل متعارف) روزانه یک بار قند (FBS) اندازه گیری شد و بیماران، تحت درمان متداول داروهای خوراکی با هدف سطح گلوکز ناشتا ۷۰ تا ۱۳۰ mg/dl بر اساس درمان قبلی قرار گرفتند. کلیه بیماران روزانه ویزیت شدند و حوادث ناخواسته عمده قلبی (MACE) ثبت شدند.

نتایج

ایسکمی راجعه در ۱۲٪ بیماران دیده شد شامل (۱۰٪) در گروه کنترل شدید و (۱۴٪) در گروه کنترل متداول (۵۱۴/۰، p=) انفارکتوس مجدد در یک بیمار در گروه کنترل متداول (۱۰۰۰/۰، p=) آریتمی در ۵ بیمار (۲/۵٪) دیده شد شامل ۳ بیمار (۳٪) در گروه کنترل متداول و در مقابل ۲ بیمار (۲٪) در گروه کنترل شدید (۱۰۰۰/۰، p=) اختلال عملکرد بطنی در ۸۵٪ بیماران دیده شد ۸۴ بیمار (۸۴٪) در گروه کنترل شدید در مقابل ۸۶ بیمار (۸۶٪) در گروه کنترل متداول، (۸۴۳/۰، p=) مرگ داخل بیمارستانی در ۴٪ بیماران در گروه کنترل متداول در ۵ بیمار (۵٪) در مقابل ۳ بیمار در گروه کنترل شدید (۳٪) دیده شد (۷۲۱/۰، p=).

نتیجه گیری

تفاوت قابل ملاحظه ای در رخداد حوادث ناخواسته عمده قلبی در دو روش کنترل شدید و متداول قند خون وجود ندارد.

کلمات کلیدی

دیابت، کنترل شدید، حوادث ناخواسته عمده قلبی
پی نوشت: این مطالعه فاقد تضاد منافع می باشد.

علیرضا عبدالهلی مقدم^{۱*}

هدی رفیعی جلو دار^۲

۱- دانشیار گروه قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۲- دانشجوی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

• گروه قلب و عروق، مرکز آموزشی امام رضا (ع) مشهد، ایران

تلفن: ۰۹۱۵۳۱۱۳۵۹۵

Email: abdollahiar@mums.ac.ir

¹ Intensive control

² Convventional control

مقدمه

شیوع دیابت در طی دو دهه اخیر به میزان قابل ملاحظه‌ای افزایش یافته است به طوری که با میزان تخمینی ۳۰ میلیون نفر در سال ۱۹۸۵ به حدود ۱۸۰ میلیون نفر در سال ۲۰۰۸ رسید. پیش بینی می‌شود در سال ۲۰۳۰، ۳۶۰ میلیون نفر در جهان به دیابت مبتلا باشند. کشورهای در حال توسعه با اپیدمی دیابت در سال‌های آینده ضررهای بیشتری را متحمل خواهند شد (۱).

دیابت میلیتوس یک ریسک فاکتور قوی برای پیشرفت بیماری عروق کرونر و سکتة مغزی می‌باشد. ۸۰٪ علت مرگ بیماران دیابتی عوارض آترواسکلروز می‌باشد در مقایسه با بیماران غیر دیابتی که حدود ۳۰٪ است. ۷۵٪ علت بستری بیماران دیابتی به دلیل عوارض آترواسکلروز است. علاوه بر بیماری عروق کرونر دیابت ریسک بیماری عروق مغزی^۱ و بیماری عروق محیطی را نیز افزایش می‌دهد (۲).

دیابت روند طبیعی آترواسکلروز را در تمامی گروه‌های بیماران تشدید می‌کند به نحوی که در مطالعه فرامینگهام خطر بیماری آترواسکلروتیک در بیماران دیابتی ۲ تا ۳ برابر افراد عادی بر آورد شده است. دیابت تعداد و شدت درگیری و وسعت ضایعات آترواسکلروزی را نیز افزایش می‌دهد به نحوی که در کاترتریزاسیون قلبی بیماران دیابتیک درگیری شدیدتر عروق کرونر در دیستال و پروگزیمال دیده شده است. علاوه بر این زخمی شدن پلاک و سوار شدن ترومبوز روی پلاک آترواسکلروتیک نیز در این بیماران به طرز معنی داری بیشتر است (۲).

طبق مطالعه سمینال^۲ در فنلاند بیماران دیابتی بدون سابقه انفارکتوس حاد میوکارد در خطر مشابه افراد غیر دیابتی با سابقه انفارکتوس حاد میوکارد در ۷ سال آینده قرار دارند (۳) در بعضی از مطالعات ذکر شده که طیف موارد سندرم حاد کرونری در ۱/۳ بیماران دیابتی وجود دارد. میزان مرگ و میر بیماران دیابتی ۲ تا ۴ برابر غیر دیابتیک‌ها گزارش شده است (۲).

در مطالعه ویلیامز^۳ نیز خطر مرگ و میر ۲ برابر غیر دیابتی‌ها ذکر شده است و همچنین میزان عوارض ناشی از سندرم حاد کرونری نیز در این بیماران بیشتر است به طوری که ریسک نارسایی قلبی در این بیماران ۲ تا ۵ برابر بیماران غیر دیابتی می‌باشد که علت این افزایش ریسک را می‌توان مولتی فاکتوریال (ایسکمی، اختلال در عملکرد متابولیک و فانکشنال) دانست. در این بیماران خطر نارسایی سیتولیک و یا دیاستولیک وجود دارد (۵، ۴، ۱).

کنترل گلوکز در سندرم حاد کرونری:

در فاز حاد سندرم کرونری سطح کاتکولامین‌ها در خون و میوکارد ایسکمیک افزایش می‌یابد و همچنین سطح کورتیزول و گلوکاگون و اسید چرب نیز افزایش می‌یابد و در این زمان سطح انسولین خون در این شرایط استرس بسیار کم است که منجر به هایپرگلیسمی می‌گردد.

در مطالعات مختلف نحوه‌ی کنترل هایپرگلیسمی و اثرات آن در سال‌های اخیر بررسی شده است. اما همچنان در این موضوع که آیا گلوکز یک مدیاتور واسط برای عوارض نامطلوب است یا یک عامل بیگناه که در شرایط نامطلوب مثل استرس در بیماران بالا می‌رود ابهام وجود دارد. اگر بتوان اثبات کرد که گلوکز مدیاتور واسط عوارض نامطلوب است لزوم نیاز به کنترل شدید برای کنترل گلوکز وجود دارد که در این موارد خطر هایپرگلیسمی نیز افزایش می‌یابد که خود عامل تشدید ایسکمی و آریتمی در سندرم حاد کرونری محسوب می‌گردد (۶).

روش کار

جمعیت مورد مطالعه:

۲۰۰ بیمار دیابتی با سندرم حاد کرونری مراجعه کننده به بخش قلب بیمارستان امام رضا به صورت پایلوت بررسی شدند. بیماران به طور راندوم به دو گروه شامل ۱۰۰ بیمار از جهت روش کنترل گلوکز تقسیم شدند.

¹. Cerebrovascular disease

². Seminal

³. Williams

• معیارهای ورود شامل:

۱- دیابت ۲- انفارکتوس حاد میوکارد با صعود قطعه ST در ۱۲ ساعت اول ۳- آنژین ناپایدار ۴- انفارکتوس حاد میوکارد بدون صعود قطعه ST

• معیارهای خروج شامل:

۱- سابقه قبلی انفارکتوس حاد میوکارد ۲- شوک کاردیوژنیک و یا اختلال همودینامیک
۳- مرگ ناگهانی برگشت شده ۴- تاخیر مراجعه بیش از ۱۲ ساعت از شروع علائم

بیماران دیابتیک مبتلا به اولین نوبت سندرم حاد کرونری بستری شده در بخش قلب بیمارستان امام رضا (ع) مبتلا به دیابت نوع دو تحت مانیتورینگ قلبی قرار گرفتند و برای همه بیماران در بدو مراجعه اکوکاردیوگرافی و در صورت لزوم گرافی قفسه سینه و آنژیوگرافی انجام شد. پس از ۴۸ ساعت به روش تصادفی ساده به دو گروه تقسیم شدند در گروه کنترل شدید روزانه ۶ بار (یکبار قبل از هر وعده غذایی و یکبار ۲ ساعت بعد از غذا) قند خون کنترل شد و میزان انسولین بر اساس جدول تجویز شد سطح هدف گلوکز ناشتا ۷۰ تا ۱۰۰ و گلوکز ۲ ساعت بعد غذا زیر ۱۴۰ در نظر گرفته شد.

در گروه دیگر (گروه کنترل متعارف) روزانه فقط یک بار قند خون ناشتا اندازه گیری شد و تحت درمان متداول پایین آورنده قند خون شامل داروهای خوراکی با هدف سطح گلوکز ناشتایی ۷۰ تا ۱۳۰ mg/dl بر اساس آنچه در منزل بوده قرار گرفتند. جهت بیماران پرسشنامه تنظیم و اطلاعات مورد نظر ثبت گردید. در طی بستری جهت کشف ایسکمی مراجعه و

آریتمی‌ها مانیتورینگ مداوم الکترو کاردیوگرافیک یا ثبت روزانه الکترو کاردیوگرام و در صورت نیاز تکرار آن انجام می‌شد. در زمان ترخیص نیز مجدداً اکوکاردیوگرافی انجام شد. پس از جمع آوری داده‌ها حوادث قلبی عمده نامطلوب شامل ۱- ایسکمی مراجعه ۲- انفارکتوس مجدد ۳- آریتمی ۴- اختلال عملکرد بطنی بررسی شدند و نیز اطلاعات دموگرافیک شامل سن و جنس و سایر ریسک فاکتورها و آزمایشات بیوشیمیایی لازم و سیر بالینی بستری ثبت گردید و آنالیز اطلاعات توسط نرم افزار SPSS نسخه ۱۶ انجام شد.

نتایج

در مطالعه حاضر ۲۰۰ بیمار دیابتی با سندرم حاد کرونری شرکت داشتند نتایج حاصل از تجزیه و تحلیل داده‌ها به شرح زیر ارائه می‌گردد:

برای متغیرهای کیفی از آزمون Chi-square و متغیرهای کمی ابتدا با آزمون $smirnov\ One - sample\ kolmogorov$ متغیرهای با توزیع نرمال و غیر نرمال مشخص شدند که برای متغیرهای با توزیع نرمال (age, Hb, HDL) از آزمون T-Test و برای متغیرهای با توزیع غیر نرمال از آزمون Mann Whitney استفاده شد.

سطح معنی داری در همه آزمون‌ها ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. با توجه به جدول ۱ می‌توان گفت نتیجه آزمون کای دو نشان می‌دهد که توزیع فراوانی افراد با فشار خون و چربی خون بالا و افراد سیگاری و خانم‌های یائسه در دو گروه تفاوت معنی داری نداشته است (جدول ۱).

جدول ۱- شیوع ریسک فاکتورها در دو گروه

| گروه‌های مورد مطالعه | | | | | |
|----------------------|-----------------|-------|-------------------|-------|---------------|
| نتیجه آزمون | گروه کنترل شدید | | گروه کنترل متعارف | | |
| | درصد | تعداد | درصد | تعداد | |
| ۰/۶۵۴ | ٪۶۴ | ۶۴ | ٪۸۶ | ۶۸ | فشار خون بالا |
| ۱/۰۰۰ | ٪۵۳ | ۵۳ | ٪۵۳ | ۵۳ | چربی خون بالا |
| ۰/۲۳۱ | ٪۳۸ | ۳۸ | ٪۲۹ | ۲۹ | افراد سیگاری |

جدول ۲ - مقایسه مقادیر تست‌های آزمایشگاهی در دو گروه

| نتیجه آزمون | گروه‌های مورد مطالعه | | مقادیر آزمایشگاهی |
|-------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------|
| | گروه کنترل شدید | گروه کنترل متعارف | |
| | میانگین \pm انحراف استاندارد | میانگین \pm انحراف استاندارد | |
| ۰/۷۹۴ | ۲۱۸ \pm ۸۱ | ۲۱۴ \pm ۷۷ | FBS |
| ۰/۰۰۰۷ | ۳۹/۸ \pm ۷/۲ | ۳۶/۷ \pm ۷/۷ | HDL |
| ۰/۶۳۷ | ۱۰۱ \pm ۲۳ | ۹۸ \pm ۲۵ | LDL |
| ۰/۵۲۱ | ۱۹۳ \pm ۵۵ | ۲۰۳ \pm ۱۰۷ | Triglyceride |
| ۰/۳۸۱ | ۲۰۲ \pm ۵۰ | ۱۹۴ \pm ۴۴ | Cholesterol |
| ۰/۷۸۹ | ۱۳/۲ \pm ۱/۱ | ۱۳/۳ \pm ۱/۴ | Hemoglobin |
| ۰/۸۲۱ | ۱/۲۰ \pm ۰/۴۵ | ۱/۲۲ \pm ۰/۴۵ | Creatinin |
| ۰/۱۰۹ | ۱۷۲ \pm ۱۶ | ۲۷۰ \pm ۳۶ | CPK |

بر اساس آزمون من ویتنی تفاوت معنی داری نداشته است (p=۰/۸۵۴).

میزان توزیع فراوانی کسر جهشی و اختلال عملکرد بطنی سیتولیک و دیاستولیک حین بسردو گروه در ابتدای بستری تفاوت معنی داری نداشت.

میزان میانگین کسر جهشی در زمان ترخیص در گروه کنترل متداول ۴۱/۱ \pm ۱۰/۰۶ و در گروه کنترل شدید ۴۱/۵ \pm ۸/۷ بود، که در دو گروه بر اساس آزمون من ویتنی تفاوت معنی داری نداشته است (p=۰/۶۵۸).

قابل ذکر است میزان شیوع کسر جهشی و اختلال عملکرد بطنی سیتولیک و دیاستولیک در دو گروه در زمان ترخیص تفاوت معنی داری در دو گروه نداشته است.

با توجه به جدول ۳ می‌توان گفت نتیجه آزمون کای دو نشان می‌دهد که توزیع فراوانی درگیری عروق کرونر در دو گروه تفاوت معنی داری نداشته است.

میزان هموگلوبین و HDL بر اساس آزمون one sample kolmogorov-smirnov توزیع نرمال داشتند که بر اساس آزمون T-Test بین دو گروه در میزان HDL به لحاظ آماری تفاوت معنی داری وجود داشته است (p=۰/۰۰۷) ولی از نظر میزان هموگلوبین بین دو گروه تفاوت معنی داری وجود نداشته است (جدول ۲).

بر اساس جدول ۲ برای سایر متغیرها که توزیع غیر نرمال داشتند از آزمون Mann Whitney استفاده شد که بین دو گروه از لحاظ آماری تفاوت معنی داری در تست‌های آزمایشگاهی مشاهده نشد.

بر اساس آزمون کای دو توزیع فراوانی الکترو کاردیوگرام غیر نرمال همراه با تغییرات قطعه ST_T و اختلال حرکتی دیواره بطنی در بدو بستری دو گروه تفاوت معنی داری نداشته است.

میانگین کسر جهشی در ابتدای بستری در گروه کنترل متداول ۴۱/۱ \pm ۹/۶ و در گروه کنترل شدید ۴۱/۱ \pm ۱۰/۸ بود که

جدول ۳ - توزیع فراوانی درگیری کرونر در دو گروه

| نتیجه آزمون | گروه‌های مورد مطالعه | | آزئوگرافی کرونر |
|-------------|----------------------|-------------------|-----------------|
| | گروه کنترل شدید | گروه کنترل متعارف | |
| | تعداد | درصد | تعداد |
| | در صد | درصد | تعداد |

| | | | | | |
|-------------------|----|-------|----|-------|-------|
| نرمال کرونی | ۱ | ٪۱/۳ | ۱ | ٪۱/۲ | ۰/۹۲۱ |
| SVD & minimal CAD | ۸ | ٪۱۰/۴ | ۸ | ٪۹/۹ | |
| 2VD | ۱۹ | ٪۲۴/۷ | ۲۴ | ٪۲۹/۶ | |
| 3VD | ۴۹ | ٪۶۳/۶ | ۴۸ | ٪۵۹/۳ | |
| کل | ۷۷ | ٪۱۰۰ | ۸۱ | ٪۱۰۰ | |

بر اساس نتیجه آزمون کای دونشان می‌دهد که توزیع فراوانی الکترو کاردیوگرام غیر نرمال همراه با تغییرات قطعه‌ی ST-T اختلال حرکتی دیواره بطنی در زمان ترخیص در دو گروه تفاوت معنی داری نداشته است. میزان میانگین کسر جهشی در زمان ترخیص در گروه کنترل متداول 101.06 ± 41.1 و در گروه کنترل شدید 87 ± 41.5 بوده است که در دو گروه بر اساس آزمون Mann Whitney تفاوت معنی داری نداشته است ($p=0.658$).

قابل ذکر است میزان شیوع کسر جهشی و اختلال عملکرد بطنی سیتولیک و دیاستولیک در دو گروه در زمان ترخیص تفاوت معنی داری در دو گروه نداشته است. بیشترین عارضه داخل بیمارستانی این بیماران اختلال عملکرد بطنی بوده است که در گروه کنترل متداول ۸۶ بیمار (٪۸۶) و در گروه کنترل شدید، ۸۴ بیمار (٪۸۴) دچار عارضه شدند که از لحاظ آماری بین دو گروه تفاوت معنی داری نداشته است. میزان مرگ و میر داخل بیمارستانی در این ۲۰۰ بیمار (٪۴) ۸ مورد بوده است که ۵ مورد در گروه کنترل متداول (٪۵) و ۳ بیمار در گروه کنترل شدید، (٪۳) بوده است.

جدول ۴- توزیع فراوانی عوارض داخل بیمارستانی

| نتیجه آزمون | عوارض داخل بیمارستانی | | | |
|---------------------------|-----------------------|------|-------------------|------|
| | گروه‌های مورد مطالعه | | گروه کنترل متعارف | |
| | تعداد | درصد | تعداد | درصد |
| ایسکمی راجعه | ۱۴ | ٪۱۴ | ۱۰ | ٪۱۰ |
| انفارکتوس مجدد | ۱ | ٪۱ | ۰ | ٪۰ |
| آریتمی | ۳ | ٪۳ | ۲ | ٪۲ |
| اختلال عملکرد بطنی | ۸۶ | ٪۸۶ | ۸۴ | ٪۸۴ |
| مرگ و میر داخل بیمارستانی | ۵ | ٪۵ | ۳ | ٪۳ |

بحث و نتیجه گیری

در متاآنالیز انجام شده در سال ۱۹۹۷ تئوری انفوزیون همزمان انسولین - گلوکز - پتاسیم GIK که در حدود سال‌های ۱۹۶۰ بیان شده بود بررسی شد. در این متاآنالیز ۹ مطالعه‌ای ۱۹۳۲ بیمار تحت بررسی قرار گرفتند. مورتالیتی داخل بیمارستانی

بررسی شد که ۱۵۴ بیمار از ۹۵۶ بیماری که تحت درمان GIK قرار گرفتند فوت کردند در مقایسه با ۲۰۵ بیمار از ۹۷۲ بیماری که از گروه کنترل بوده است. یکی از ایرادهای اصلی این متا آنالیز این بود که ۸ مورد از این ۹ مورد مطالعه در بیمارانی بود که برایشان برقراری مجدد جریان خون صورت گرفته بود که

میر در ۳۰ روز اول بین دو گروه نشان نداد (۲/۹٪ در گروه با درمان GIK در مقابل ۱/۸٪ در گروه کنترل) و همچنین در میزان مورتالیتی یک ساله نیز در این دو گروه تفاوتی وجود نداشت که شاید علت آن را بتوان به دلیل شروع تاخیری درمان GIK به علت مداخله مذکور دانست (۱۰).

در مطالعه‌ی CREATE-ECL که در سال ۲۰۰۵ در مورد GIK انجام شد ۲۰۲۰۱ بیمار از ۴۷۰ مرکز از مناطق مختلف جهان تحت بررسی قرار گرفتند بیماران به طور راندوم تحت درمان GIK (مشابه درمان با دوز بالای ذکر شده در مطالعه‌ی ELCA) قرار گرفتند. دریافتند که میزان مورتالیتی در ۳۰ روز اول بین دو گروه تفاوتی نداشته است (۱۰/۰٪ در مقابل ۹/۷٪، $p=0/45$) و هیچ گونه تفاوتی نیز در زیر گروه‌های مختلف و درجات مختلف نارسایی قلبی دیده نشد. این مطالعه اثبات کرد که درمان GIK در هیچ گروهی از بیماران سودی ندارد و بر طبق این مطالعه اثبات شد که در رژیم GIK میزان میانگین گلوکز خون از گروه کنترل بیشتر است (۱۱۵۵ mg/dl در مقابل ۱۳۵ mg/dl) (۱۱).

در مطالعه‌ی دو بعدی OASIS-6 GIK در سال ۲۰۰۷ بر روی ۱۲۰۰۰ بیمار اثر فونداپارینوکس در مقابل پلاسبو در انفارکتوس حاد میوکارد با صعود قطعه ST بررسی گردید از سوی دیگر ۸۰۰۰ مورد از این بیماران به صورت راندوم تحت درمان GIK و کنترل قرار گرفتند که در حین انجام طرح به دلیل اعلام شدن نتایج مطالعه‌ی CREATE-ECLA گروه تحت درمان با GIK با ۲۷۴۸ بیمار خاتمه یافت ولی این مطالعه نیز اثبات کرد که رژیم GIK در مورتالیتی در ۳۰ روز اول موثر نیست (۷/۶٪ در گروه GIK مقابل ۶/۷٪ در گروه کنترل) و در ۱۸۰ روز اول نیز تفاوتی نداشته است (۱۰/۸٪ در مقابل ۱۰/۴٪) (۱۲).

در آنالیز ترکیبی دو پروژه‌ی CREATE-ECLA و OASIS-6 GIK که ۲۲۹۴۳ از لحاظ مورتالیتی در روز ۳ تا ۳۰ و از روز ۴ تا ۳۰ بررسی شدند مشخص شد میزان مرگ و میر در ۳ روز اول به دنبال درمان GIK نسبت به گروه کنترل بیشتر است (۶/۲٪ در گروه GIK در مقابل ۵/۵٪ در گروه کنترل) ($p=0/03$). همچنین در بیماران نارسایی قلبی نیز میزان مورتالیتی در ۳ روز اول

خودش به تنهایی می‌تواند ریسک مورتالیتی را افزایش دهد که طبق این بررسی می‌توان به تاثیر رژیم GIK بر بهبود پیش آگهی بیماران پی برد (۷).

در مطالعه‌ی CREATE-ECLA در سال ۱۹۹۸ که در ۶ کشور امریکای لاتین انجام شد ۴۰۵ بیمار با سندرم حاد کرونری به ۳ گروه تقسیم شدند گروه با دوز بالای GIK و گروه با دوز پایین GIK و گروه بدون درمان GIK (کنترل). در مقایسه این سه گروه در گروه GIK با دوز بالا و پایین و گروه کنترل میزان مرگ و میر در گروه GIK ۶/۷٪ در مقابل ۱۱/۵٪ در گروه کنترل بوده است و میزان تفاوت سطح گلوکز خون ۱۰ mg/dl بوده است. و در آنالیز میزان مرگ و میر در یکسال اول در این بیماران میزان مرگ و میر در گروه کنترل و با دوز پایین GIK مشابه و حدود ۱۶٪ بوده است و در گروه با دوز بالای GIK حدود ۷٪ بوده است ($p=0/046$). همچنین ذکر شده فواید درمان با GIK در بیمارانی که تحت مداخله برقراری مجدد جریان خون قرار گرفتند بیشتر است (۸).

در مطالعه‌ی (GIPS) ^۱ در سال ۲۰۰۳ که در مورد تاثیر رژیم GIK بر انفارکتوس حاد میوکارد در بیماران تحت مداخله کرونری اولیه انجام شد ۹۴۰ بیمار مبتلا به انفارکتوس حاد میوکارد با صعود قطعه ST به دو دسته درمان با GIK و گروه کنترل تقسیم شدند و سطح گلوکز خون بین ۱۲۶ تا ۱۹۸ mg/dl حفظ شد در میزان مرگ و میر در این بیماران در دو گروه در ۳۰ روز اول تفاوتی وجود نداشت (۲۳ مورد از ۴۷۶ مورد در گروه GIK و ۲۷ مورد از ۴۶۴ مورد در گروه کنترل) در بین این ۹۴۰ بیمار ۸۵۶ بیمار هیچ گونه علامتی به نفع نارسایی قلبی نداشتند (killip class 1) که در این گروه درمان با GIK پیش آگهی بهتری نسبت به گروه کنترل داشته است (۱/۲٪ در مقابل ۴/۲٪) (۹).

در مطالعه‌ی GIPS2 در سال ۲۰۰۶، ۸۸۹ بیمار با انفارکتوس حاد قلبی با صعود قطعه ST که در بدو مراجعه علائم نارسایی قلبی نداشتند بررسی شدند. ۸۸٪ این بیماران تحت مداخله کرونری از طریق پوست قرار گرفتند. نتایج حاصله از این مطالعه برخلاف مطالعه‌ی GIPS هیچ تفاوتی در میزان مرگ و

^۱. Glucose-Insulin-Potassium Study

در سال ۲۰۰۵ مطالعه DIGAMI2 روی ۱۲۵۳ بیمار انجام شد بیماران در سه گروه ۱- انفوزیون انسولین و گلوکز در طی بستری و ادامه درمان طولانی مدت با انسولین زیر جلدی مشابه DIGAMI و ۲- انفوزیون انسولین و گلوکز بدون ادامه درمان با انسولین بعد از ترخیص و ۳- درمان استاندارد معمول تقسیم شدند. برخلاف مطالعه‌ی اول تفاوت سطح گلوکز خون از همان ابتدا ۱۶ mg/dl بوده است میانگین ۱۸۰ در گروه با کنترل معمول و ۱۶۴ در گروه با انفوزیون انسولین و گلوکز. و میزان مرگ و میر در ۳ گروه نیز تفاوتی نداشته است (۲۳/۴٪ در گروه اول و ۲۱/۲٪ در گروه دوم و ۱۷/۹٪ در گروه با درمان معمول $p \geq 0/15$) (۱۵).

با توجه به مطالعات متعدد که در مورد GIK انجام گردید و اینکه در مطالعات اخیر سودمندی اثبات شده نداشت روش فوق در کنترل قند نیز مجدداً در مطالعه‌ی فعلی بررسی نشد.

در مطالعه Hi-5 study در سال ۲۰۰۶ با هدف تعیین محدوده هدف گلوکز در روش انفوزیون گلوکز و انسولین سطح گلوکز خون بدو بستری همی بیماران بیشتر از ۱۴۰ بوده است و سطح هدف برای گلوکز در این روش بین ۷۲ تا ۱۸۰ در نظر گرفته شد و گروه دیگر از روش معمول بدون استفاده از انسولین بوده است. در آنالیز این مطالعه به این نتیجه رسیدند که مورتالیتی اولیه و حین بستری این بیماران در دو گروه تفاوتی وجود ندارد (۴/۸٪ در گروه انسولین و ۳/۵٪ در گروه کنترل $p=0/75$) و همچنین تفاوتی در مورتالیتی ۳ و ۶ ماه بعد وجود نداشت. اما نکته قابل توجه کاهش میزان وقوع Heart failure و انفارکتوس مجدد در ۳ ماهه اول در گروه تحت درمان با انسولین بوده است (۱۲/۷٪ در گروه با درمان با انسولین در مقابل ۲۲/۸٪ در گروه کنترل) (۱۶).

در مطالعه‌ی Monteiro در سال ۲۰۰۴ تا ۲۰۰۶ روی ۱۱۷۹ بیمار با سندرم حاد کرونری با این پیش فرض که هایپرگلیسمی در پیش آگهی بد این بیماران تاثیر دارد انجام شد. از بین این بیماران ۱۶٪ در ابتدای بستری نارسایی سیستمیک بطن چپ و گلوکز بدو بستری تمام بیماران بیشتر از ۱۳۷mg/dl بوده است. میزان مورتالیتی در مدت بستری در بیماران ۳/۵٪ و میزان بروز

افزایش داشته است (۱۲/۹٪ در گروه GIK و ۱۲٪ در گروه کنترل با $p=0/02$). افرادی که تحت درمان با رژیم GIK قرار می‌گیرند خصوصاً در ۶ ساعت اول و ۲۴ ساعت اول بستری سطح گلوکز خون بالایی دارند و در مطالعات اپیدمیولوژیک مختلف اثبات شده است که سطح بالای گلوکز خون باعث افزایش مورتالیتی در کوتاه مدت و دراز مدت می‌شود همچنین بیماران با درمان GIK دارای سطح بالای پتاسیم می‌شوند. (4/4mEq/l در گروه GIK در مقابل 4mEq/l در گروه کنترل که منجر به احتباس مایع و افزایش نیاز به انفوزیون مایع می‌شود) ۳۰۰۰ ml در گروه تحت درمان GIK و ۱۷۰۰ ml در گروه کنترل) می‌توان گفت با درمان GIK اثر مفید انسولین با هایپر کالمی و هایپر گلیسمی و احتباس مایع از بین می‌رود. در آنالیز جدید اثبات شد GIK فایده‌ای در بیمارانی که مداخله کرونری از طریق پوست شدند و مواردی که این نوع درمان زود نیز آغاز شود ندارد و در ۹۳۸۸ مورد از بیماران که کمتر از ۴ ساعت از علاییشان گذشته بود تفاوتی با ۲۲۷۸ بیماری که بعد از تحت درمان GIK قرار گرفتند نداشته است (۱۳).

مطالعه DIGAMI در سال ۱۹۹۵ بر روی ۶۲۰ بیمار مبتلا به انفارکتوس حاد میوکارد انجام شد و بیماران به دو گروه تقسیم شدند که یک گروه تحت درمان با انفوزیون انسولین و گلوکز (بدون پتاسیم) و گروه دیگر درمان استاندارد دریافت نمودند. میانگین گلوکز در بدو بستری در دو گروه تقریباً برابر بوده در گروه اول ۱۲۷۷ mg/dl و در گروه کنترل ۱۲۸۳ mg/dl و بعد از ۲۴ ساعت در گروه تحت درمان با انفوزیون انسولین و گلوکز میانگین سطح گلوکز ۱۷۳ mg/dl و در گروه کنترل ۲۱۱ mg/dl بوده است و در زمان ترخیص بیماران این اختلاف از ۳۸ به ۱۴ می‌رسد. میزان مورتالیتی در ۳ ماه اول بعد از بستری در دو گروه تفاوت معنی داری نداشته است (۱۲/۴٪ در گروه اول و ۱۵/۶٪ در گروه کنترل) اما میزان مورتالیتی در سال اول در گروه انفوزیون انسولین ۱۸/۶٪ و در گروه کنترل ۲۶/۱٪ به طور معنی داری کمتر بوده است ($p=0/273$). این مطالعه نشان داد که تزریق زیرجلدی روزانه مکرر انسولین در میزان مورتالیتی طولانی مدت بیماران موثر است (۱۴).

در مطالعه مروری ۲۰۱۷ جمال کوزانی، ۳۰-۴۰٪ بیماران مبتلا به سندرم حاد کرونری دیابتی بودند که توصیه به درمان بر اساس HbA1C و قند زمان بستری بیش از ۱۸۰ m g/dl و بعد از غذای بیشتر از ۱۴۰ m g/dl با انسولین و مانیتورینگ هایپوگلیسمی شده است (۲۰).

در مطالعه مروری فرناندینو کارلو ساسو در سال ۲۰۱۸ که از مطالعاتی مانند GIK, DIGAMI و ... استفاده شده است. اهمیت کنترل قند برسیر درمان بیماران دیابتی مبتلا به سندرم حاد کرونری ذکر شده است و خطر افزایش عوارض با افزایش ریسک هایپوگلیسمی نیز بیان شده است طبق نتایج ذکر شده در این مطالعه نیز بین دو نوع روش درمان تفاوت معنی داری از نظر بروز عوارض داخل بیمارستانی و پیش آگهی داخل بیمارستانی وجود نداشته است و هر چند از میزان عوارض داخل بیمارستانی در مطالعات ذکر شده اطلاعاتی در دسترس نیست (۲۱).

در پایان نتیجه میگیریم که سطح مطلوب گلوکز خون در بیماران مبتلا به سندرم حاد کرونری نگه داشتن سطح گلوکز خون در حد کمتر از ۱۸۰ mg/dl می باشد.

مطالعه حاضر یک مطالعه پایلوت با هدف بررسی عوارض داخل بیمارستانی مبتلایان به سندرم حاد کرونری بوده است که می توان از نتایج این مطالعه جهت یک مطالعه جامع تر با جامعه آماری بالاتر جهت بررسی دقیق تر عوارض و یافتن روش بهتر کنترل قند استفاده کرد.

متن تقدیر و تشکر

از کلیه همکاران پرستار شاغل در بخش های مراقبت ویژه قلبی و پرسنل آزمایشگاه بیمارستان امام رضا (ع) که در اجرای طرح همکاری داشتند سپاسگزاری می شود.

عوارض ۵/۶٪ بوده است. میزان مورتالیتی در یکسال اول در این بیماران ۸/۸٪ بوده که نیمی از این بیماران مبتلا به نارسایی قلبی بوده اند. می توان نتیجه گرفت مورتالیتی در این بیماران ارتباطی به هایپرگلیسمی و سن بالای ۶۵ سال نداشته است و عامل تعیین کننده پیش آگهی بیماران میزان نارسایی قلبی بیماران مراجعه کننده با سندرم حاد کرونری است (۱۷).

در روش GIK در جامع ترین مطالعه CREATE-ECLA میزان مورتالیتی در ۳۰ روز اول بررسی شد که این میزان ۱۰٪ مورتالیتی در گروه GIK در مقابل ۹/۷٪ در گروه کنترل بوده است و در مطالعه OASIS-6 GIK trial نیز مشخص گردید که GIK در مورتالیتی در ۳۰ روز اول موثر نیست (۷/۶٪ در گروه GIK مقابل ۶/۷٪ در گروه کنترل) و در ۱۸۰ روز اول نیز تفاوتی نداشته است (۱۰/۸٪ در مقابل ۱۰/۴٪ است). در مطالعه DIGAMI نیز توصیه به کنترل شدید سطح گلوکز خون شده است که طی بررسی مجدد در مطالعه دوم تفاوتی بین مورتالیتی در ۳۰ روز اول و یکسال اول بین روش های مختلف درمان وجود نداشته است. از عللی که میزان مورتالیتی در مطالعه حاضر کمتر از سایر مطالعات می باشد بررسی صرفا داخل بیمارستانی بیماران در مطالعه حاضر است. که تفاوتی با میزان ذکر شده در مطالعه مونتریو، ۳/۵٪ که این مطالعه نیز داخل بیمارستانی بوده است نداشته است (۸ و ۱۲ و ۱۴).

از طرف دیگر در مطالعات مختلف چون کاوالینی و مادونا انجام شده توصیه به کنترل دقیق سطح گلوکز جهت کاهش عوارض شده است و ذکر شده که هایپر گلیسمی باعث افزایش میزان عوارض می گردد از طرف دیگر در کنترل شدید و تلاش برای نگه داشتن سطح گلوکز خون در سطح نرمال احتمال خطر هایپو گلیسمی افزایش می یابد که باعث افزایش ریسک اریتمی و تشدید ایسکمی می گردد (۱۸، ۱۹).

References:

- Hetherington P, Ryan J. editors. Williams textbook of endocrinology, 12th ed. Philadelphia: Elsevier/saunders; 2012. Bonow, Mann, Zipes, Libby. Braunwalds heart disease a textbook of cardiovascular medicine. 11th ed. New York: Saunders; 2019, ch51

3. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M.. Mortality from coronary heartdisease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med.*1998;339:229-234.
4. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, Brown J, Zhao F, Hunt D, Piegas L, Calvin J, Keltai M, Budaj A. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation.* 2000 Aug 29;102(9):1014-9.
5. Mukamal KJ, Nesto RW, Cohen MC, Muller JE, Maclure M, Sherwood JB, Mittleman MA. Impact of diabetes on long-term survival after acute myocardial infarction: comparability of risk with prior myocardial infarction. *Diabetes Care.* 2001 Aug;24(8):1422-7.
6. Lee CD, Folsom AR, Pankow JS, Brancati FL; Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. Cardiovascular events in diabetic and nondiabetic adults with or without a history of myocardial infarction. *Circulation.* 2004 Feb 24;109(7):855-60. Epub 2004 Feb 2.
7. Fath-Ordoubadi F, Beatt KJ. Glucose-insulin-potassium therapy for treatment of acute myocardial infarction: an overview of randomized placebo-controlled trials. *Circulation* 1997;96:1152-6.
8. Mehta SR, Yusuf S, Díaz R, Zhu J, Pais P, Xavier D, Paolasso E, Ahmed R, Xie C, Kazmi K, Tai J, Orlandini A, Pogue J, Liu L; CREATE-ECLA Trial Group Investigators. the CREATE-ECLA randomized controlled trial. *JAMA.* 2005 Jan 26;293(4):437-46.
9. Timmer JR, Svilaas T, Ottervanger JP, Henriques JP, Dambrink JH, van den Broek SA, van der Horst IC, Zijlstra F.. Glucose-insulin-potassium infusion in patients with acute myocardial infarction without signs of heart failure. the Glucose-Insulin-Potassium Study (GIPS)-II. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Apr 18;47(8):1730-1. Epub 2006 Mar 27.
10. van der Horst IC, Timmer JR, Ottervanger JP, Bilo HJ, Gans RO, de Boer MJ, Zijlstra F; GIPS Investigators.. Glucose-insulinpotassiumand reperfusion in acute myocardial infarction: rationale anddesign of the Glucose-Insulin-Potassium Study-2 (GIPS-2). *Am Heart J*2005;149:585-91.
11. Mehta SR, Yusuf S, Diaz R, Paolasso E. Letters. Glucose-insulin-potassium infusion and mortality in the CREATE-ECLA trial – Reply. *JAMA* 2005;293:2598.
12. van Rees Vellinga TE, Peters RJ, Yusuf S, Afzal R, Chrolavicius S, O'Donnell M, Mehta SR, Pluta W, Sacha J, Eikelboom JW.. Effects of fondaparinux on mortalityand reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA* 2006;295:1519-30.
13. Yusuf S, Mehta SR, Díaz R, Paolasso E, Pais P, Xavier D, Xie C, Ahmed RJ, Khazmi K, Zhu J, Liu L; CREATE-ECLA investigators and steering committee. Challenges in the conduct of large simple trials of important generic questions in resource-poor settings: the CREATE and ECLA trial program evaluating GIK (glucose, insulin and potassium) and low-molecular-weight heparin in acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2004 Dec;148(6):1068-78.
14. Malmberg K¹. Role of insulin-glucose infusion in outcomes after acute myocardial infarction: the diabetes and insulin-glucose infusion in acute myocardial infarction (DIGAMI) study. *Endocr Pract.* 2004 Mar-Apr;10 Suppl 2:13-6
15. Malmberg K, Rydén L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, Efendic S, Fisher M, Hamsten A, Herlitz J, Hildebrandt P, MacLeod K, Laakso M, Torp-Pedersen C, Waldenström A; 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 Apr;26(7):650-61. Epub 2005 Feb 23.

16. 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;29:765-70.
17. . Monteiro S, António N, Gonçalves F, Monteiro P, Freitas M, Providência LA. Glycemia at admission: the metabolic echocardiography in acute coronary syndrome patients. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009 Apr;16(2):164-8
18. Madonna R, Colella ME, De Caterina R . Glycemic control in the coronary care unit: prognostic value and new therapeutic strategies. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2008 Sep;9(9):603-14.
19. Cavallini C. Therapeutic strategies to improve the outcome of patients with diabetes mellitus and acute coronary syndrome. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2006 Apr;7(4 Suppl 1):13S-20S.
20. El Ouazzani J¹, Ghalem A¹, El Ouazzani G¹, Ismaili N¹, El Ouafi N¹. Management of hyperglycemia during and in the immediate follow-up of acute coronary syndrome. *J Saudi Heart Assoc*. 2018 Apr;30(2):113-121. doi: 10.1016/j.jsha.2017.08.003. Epub 2017 Sep 1.
21. Sasso FC¹, Rinaldi L¹, Lascar N², Marrone A¹, Pafundi PC¹, Adinolfi LE¹, Marfella R¹. Role of Tight Glycemic Control during Acute Coronary Syndrome on CV Outcome in Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res*. 2018 Oct 4;2018:3106056. doi: 10.1155/2018/3106056. eCollection 2018.

Original Article

Study of glycemic control type effects in hospital prognosis of diabetic patients with acute Coronary syndrome

Received: 10/04/2019 - Accepted: 22/06/2019

Alireza Abdollahi Moghaddam^{1*}
Hoda Raffiei jelodar²

¹ Associate Professor of Cardiology,
Mashhad University of Medical
Sciences, Mashhad, Iran

² Medical Student, Mashhad University
of Medical Sciences, Mashhad, Iran

*Department of Cardiology ,Imam reza
educational center Mashhad ,Iarn

Tel: 09153113595

Email: abdollahiar@mums.ac.ir

Abstract

Introduction: Prevalence of cardiovascular disease in diabetic patients is more than general population and its adverse events are more common, though multiple different protocol of glucose control in acute coronary syndrome were proposed , in this study two different protocol of controlling blood sugar level for decreasing hospital adverse events were compared.

Materials and Methods: 200 diabetic patients with acute coronary syndrome in Imam Reza Cardiology Department after 48 hours insulin therapy randomly divided in to two groups: intensive control, in this group we checked blood glucose level before meal and two hours post prandial (6 times a day) and insulin depending on chart with target fasting glucose 70-110 mg/dl and two hours post prandial lower than 180 mg/dl. second group was conventional control with checking fasting blood glucose level daily, with using the diabetes treatment like before admission with target of fasting glucose 70-130 mg/dl. All patients have been visited daily and major adverse cardiac (MACE) events were recorded.

Results: Overall 12% of all patients had recurrent ischemia (10% of intensive group versus 14% in conventional group, $p=0.0514$), Reinfarction in one patient of conventional group ($p=1.000$), arrhythmia in 5 patients (2.5%), 3 patients (3%) of conventional group versus 2 patients(2%) of intensive group ($p=1.000$), ventricular dysfunction in 85% of patients, 84 patients (84%) of intensive group versus 86 patients (86%) of conventional group ($p=0.843$)

and intra hospital mortality rate was 4%, 5 patients (5%) in conventional versus 3 patients (3%) in intensive group, ($p=0.721$).

Conclusion: depending on the study we didn't find any significant differences in major adverse cardiac events in two groups .

Key words:

Diabetes, Intensive control, MACE

Acknowledgement: There is no conflict of interest.