مجلة جامعة تشرين للبحوث والدراسات العلمية _ سلسلة العلوم الصحية المجلد (41) العدد (2) 2019
Tishreen University Journal for Research and Scientific Studies - Health Sciences Series Vol. (41) No. (2) 2019

Admission Hyperglycemia and In-hospital Complications in STEMI Patients

Dr. Akram Jahjah*
Dr. Roba Salman**
Kenan Ali***

(Received 7 / 3 / 2019. Accepted 28 / 3 / 2019)

□ ABSTRACT □

Aim of the study: This study was undertaken to assess the impact of acute hyperglycemia (Admission Hyperglycemia) on short-term outcomes during hospitalization in patients withST elevation acute myocardial infarction (AMI).

Methods: We analyzed 148 consecutive patients admitted for STEMI to the Coronary Care Unit of in Tishreen University Hospital between 1/2/2018 and 31/1/2019 .

Patients were classified according to their admission blood glucose into two groups , the first group was admission hyperglycemia (defined ≥ 200 mg/dl) , whereas the second group was without admission hyperglycemia , to assess its impact on In-hospital complications (Acute heart failure , Cardiogenic shock , Bleeding).

Results: In univariate analysis , patients with admission hyperglycemia developed acute heart failure (38.3% vs 7.9%,p=0.0001) and cardiogenic shock (28.3% vs 1.1%,p=0.0001) more than patients without admission hyperglycemia. There wasn't any statistical significant difference between the two groups with regard to bleeding.

In multivariate analysis , Admission Hyperglycemia was an independent risk factor for acute heart failure (OR:7.2,CI95%:2.8-18.2,p=0.0001).

It wasn't an independent risk factor for either cardiogenic shock (OR:1.6,CI95%:1.1-2.3,p=0.02) or bleeding (OR:0.7,CI95%0.06-2.8,p=0.8) .

Summary: Admission hyperglycemia was an independent risk factor for Acute heart failure in STEMI patients.

Key words: Myocardial Infarction, Acute hyperglycemia, Acute Heart Failure, Cardiogenic Shock.

* **Professor, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.**
** **Assistant Professor, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.**
*** **Postgraduate student, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.**

مجلة جامعة تشرين للبحوث والدراسات العلمية _ سلسلة العلوم الصحية المجلد (41) العدد (2) 2019
Tishreen University Journal for Research and Scientific Studies - Health Sciences Series Vol. (41) No. (2) 2019

فرط سكر الدم عند القبول و الاختلاطات ضمن المشفى عند مرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد مع ارتفاع قطعة ST .

الدكتور أكرم جحجاح*
الدكتورة ربا سلمان**
كنان علي***

(تاريخ الإيداع 7 / 3 / 2019. قُبِل للنشر في 28 / 3 /2019)

□ ملخّص □

الهدف : إن الهدف الأساسي لهذا البحث هو دراسة تأثير فرط سكر الدم الحاد (عند القبول) لدى مرضى الاحتشاء مع ارتفاع قطعة ST على الاختلاطات قصيرة الأمد خلال فترة البقاء في المشفى.

الطرق: تمت دراسة جميع مرضى الاحتشاء مع ارتفاع ST والمقبولين في وحدة العناية المشددة القلبية ضمن مشفى تشرين الجامعي بين 2018/2/1 و 2019/1/31 و البالغ عددهم 148 مريض. تم تصنيف المرضى تبعا لقيم سكر الدم عند القبول الى مجموعتين ، المجموعة الأولى وهي مرضى سكر الدم المرتفع عند القبول (أكبر أو يعادل 200ملغ/دل) و المجموعة الثانية هي مرضى سكر الدم غير المرتفع (أقل من 200 ملغ/دل) و ذلك لدراسة تأثيره على الاختلاطات الحاصلة خلال فترة الاستشفاء (قصور القلب الحاد ، الصدمة القلبية ، النزف الهام و المهدد للحياة) .

النتائج: تبين في التحليل أحادي البيانات أن مرضى فرط سكر الدم عند القبول تطور لديهم قصور القلب الحاد (38.3% vs 7.9%,p=0.0001) و الصدمة القلبية (28.3% vs 1.1%,p=0.0001) بشكل أشيع بالمقارنة مع مرضى سكر الدم غير المرتفع.

في حين لم يلاحظ أي اختلاف ذو أهمية إحصائية بين المجموعتين فيما يتعلق بالنزف (1.6% vs 2.3%,p=0.7).

التحليل متعدد البيانات أظهر أن سكر الدم المرتفع عند القبول كان عامل خطر مستقل لتطور قصور القلب الحاد (OR:7.2,CI95%:2.8−18.2,p=0.0001) . لكنه لم يكن عامل خطر مستقل لتطور الصدمة القلبية (OR:1.6,CI95%:1.1−2.3,p=0.02) أو النزف (OR:0.7,CI95%0.06−2.8,p=0.8) .

الخلاصة: سكر الدم المرتفع عند القبول هو عامل خطر مستقل لتطور قصور القلب الحاد عند مرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد .

الكلمات المفتاحية : احتشاء العضلة القلبية ، فرط سكر الدم الحاد ، قصور القلب الحاد، الصدمة القلبية.

* أستاذ– قسم الامراض الباطنة– كلية الطب البشري– جامعة تشرين– اللاذقية– سورية
** مدرس– قسم الامراض الباطنة– كلية الطب البشري– جامعة تشرين– اللاذقية– سورية
***طالب دراسات عليا (ماجستير)– كلية الطب البشري– جامعة تشرين– اللاذقية– سورية

مقدمة

يعتبر مرض القلب الإقفاري السبب الأكثر شيوعاً للوفيات عالمياً ، و هو في ازدياد مستمر [1]

و حسب آخر الإحصائيات يعتبر مرض القلب الإقفاري مسؤولاً عن 1.8 مليون حالة وفاة سنوياً في أوروبا وحدها ، أي ما يعادل 20% من أسباب الوفاة في أوروبا [2] .

يعتمد التعريف الحالي لفرط سكر الدم الحاد Acute Hyperglycemia عند القبول على قيم سكر الدم أكبر أو يعادل 200 ملغ/دل (11.1 مل مول/ل) و ذلك حسب توصيات الجمعية الأوروبية لأمراض القلب (ESC) [3] و الجمعية العالمية للصحة و الأداء السريري (NICE) [4].

و هو ينجم بشكل جزئي عن تفعيل الجهاز العصبي الودي و المحور الوطائي النخامي من جهة [5] التي تحرض بدورها عمليات استحداث السكر و انحلال الغليكوجين الكبدي و انحلال الشحوم و تشكل الحموض الدسمة الحرة ، و انخفاض المستويات المصلية للأديبونكتين و الليبتين من جهة أخرى مع ما تسببه من تطور المقاومة على الأنسولين و ارتفاع سكر الدم [6] .

يسبب ارتفاع سكر الدم الحاد عند مرضى احتشاء العضلة القلبية العديد من التأثيرات الضارة.

حيث أنه يسبب سوء وظيفة البطانة الوعائية مع انخفاض في التوافر الحيوي لأكسيد النتريك (NO) وارتفاع المستويات المصلية للجذور الحرة و المقبضات الوعائية [7].

ترتبط الجذور الحرة مع أكسيد النتريك (NO) و تثبط عمله وتشكل بيروكسي نتريت (ONOO) [8] وهو من أقوى المؤكسدات الخلوية حيث يخترق بسهولة الأغشية الخلوية ويعطل عمل العديد من المستقبلات والانزيمات الخلوية وعلى رأسها كانسات الجذور الحرة Scavengers [9] والعوامل المساعدة لمصنعة النتريك أكسيد [10] .

أما على مستوى الصفيحات و شلال التخثر ، يسبب فرط سكر الدم الحاد اضطراب في استتباب الكالسيوم داخل الصفيحات الدموية و ما يسببه هذا تغيرات شكلية على مستوى الهيكل الخلوي Cytoskeleton [11]. مع زيادة التعبير عن جزيئات الالتصاق GPIIb/IIIa و مستقبلات ال(P2Y12) ADP على سطح الصفيحات مما يساهم في تعزيز تراكم الصفيحات [12].

كما يسبب فرط سكر الدم الحاد ارتفاع مثبط مفعل البلاسمينوجين-1 (PAI-1) و انخفاض مفعل البلاسمينوجين النسيجي (tPA) و مما ينقص القدرة على حل الفيبرين Fibrinolysis [13] و هذا قد يكون أحد أسباب ضعف الاستجابة على حالات الخثرة.

يترافق فرط سكر الدم الحاد مع انخفاض في حجم الدوران الرادف و زيادة رقعة الاحتشاء و خصوصا على مستوى الدوران الرادف كبير القطر (بين الشرايين ذات القطر أكبر من 300 ميكرون) حيث ينخفض أكثر من 50% [14].

يترافق فرط سكر الدم الحاد مع تطاول الفاصلة QT و التي تعود الى قيمتها الطبيعية مع ضبط قيم سكر الدم و ذلك عبر التأثير على تيار البوتاسيوم و تثبيط مضخة الصوديوم بوتاسيوم ATPase (Na/K) [14] .

بالإضافة الى ذلك العديد من الدراسات أشارت الى أن فرط سكر الدم الحاد ينقص من قدرة العضلة القلبية على التكيف مع الاقفار [15] و يزيد من الموت الخلوي المبرمج Apoptosis و ما يسببه من إعادة هيكلة البطين الأيسر Remodeling [16]

أهمية البحث و أهدافه

إن إثبات أهمية فرط سكر الدم عند القبول كعامل خطر مستقل لدى مرضى الإحتشاء الحاد قد تمكننا من توسيع معرفتنا بمجموعة المرضى ذوي الخطورة العالية ، و بالتالي البدء سريعاً بالعلاج الدوائي المكثف و اللجوء إلى التداخلات الغازية بشكل أسرع مع المراقبة المستمرة لتطور الإختلاطات لما يحمله السير السريري لهؤلاء المرضى من خطورة عالية.

يحاول هذا البحث إلقاء الضوء على أهمية سكر الدم المرتفع عند القبول لدى مرضى الاحتشاء الحاد و المقبولين في وحدة العناية المشددة القلبية ضمن مشفى تشرين الجامعي مع تحديد الاختلاطات المرافقة له .

طرائق البحث و مواده

شملت عينة البحث 148 مريضا (103ذكر،45انثى) من مرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد مع تزحل قطعة ST للأعلى المقبولين ضمن وحدة العناية المشددة القلبية في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة الممتدة بين 2/1/ 2018و لغاية 2019/1/31و قد تم أخذ قيمة سكر وريدي لجميع المرضى في الإسعاف عند القبول و تمت متابعة العلاج في شعبة العناية المشددة.

تم تصنيف المرضى تبعا لقيم سكر الدم عند القبول الى مجموعتين ، المجموعة الأولى وهي مرضى سكر الدم المرتفع (أكبر أو يعادل 200ملغ/دل) و المجموعة الثانية هي مرضى سكر الدم غير المرتفع (أقل من 200 ملغ/دل) مع تحديد عوامل الخطر المرافقة (الداء السكري ، ارتفاع التوتر الشرياني ، اضطراب شحوم الدم ، التدخين ، القصة العائلية الإيجابية ، داء وعائي اكليلي او محيطي سابق ، البدانة).

كما تمت دراسة طرق العلاج المتبعة عند مرضى الاحتشاء الحاد و التي شملت إعطاء حال الخثرة فقط Fibrinolytics ، حال خثرة متبوع بالقثطرة الباكرة (Pharmakoinvasive Strategy) ، القثطرة الإنقاذية Rescue PCI في حال فشل حال الخثرة ، و القثطرة الاسعافية Primary PCI .

تمت متابعة المرضى خلال كامل فترة الاستشفاء ضمن المشفى مع تحديد الاختلاطات المتطورة ، و التي شملت في دراستنا قصور القلب الحاد ، و الصدمة القلبية ز ذاك حسب تعريف الجمعية الأوروبية لأمراض القلب 2016 [17] و النزف بشكليه ،النزف الهام (انخفاض الخضاب > 2 غ /دل أو الحاجة لنقل أكثر من ركازتي دم) و النزف المهدد للحياة (أي نزف ضمن القحف أو النزف الذي يسبب انخفاض الخضاب أكثر من 5 غ/دل أو الذي يحتاج لنقل أكثر من أربع ركازات كريات حمراء) [18].

في البدء تم اجراء إحصاء وصفي Description Statistical مع تحديد النسب المئوية ومجالات الثقة للمتغيرات الكيفية ، و مقاييس النزعة المركزية للمتغيرات الكمية .

ثم الإحصاء استدلالي Inferential Statistical حيث تم اختبار كافة المتغيرات وفق التحليل أحادي البيانات Univarite regression وقد تم استبعاد كل متغير لا يحقق شرط البقاء في الدراسة (غير دال احصائياً) واستخدم اختبار Independent T student لدراسة الفرق بين متوسطي مجموعتين مستقلتين.

اختبار (Fisher exact) or (Chi-square) لدراسة العلاقات بين المتغيرات الكيفية .

بعد ذلك تم ادخال المتغيرات ذات القيمة الاحصائية إلى معادلة Logistic regression لمعرفة مدى قوة الارتباط مع المتغيرات.

تم تحديد نسبة الأرجحية (odd ratio OR) لدراسة عوامل الخطورة واعتبرت ذات قيمة بدءاً من 2 واكثر.

تعتبر النتائج هامة احصائياً مع$p-value < 5\%$

اعتماد البرنامج IBM SPSS statistics لحساب المعاملات الاحصائية وتحليل النتائج .

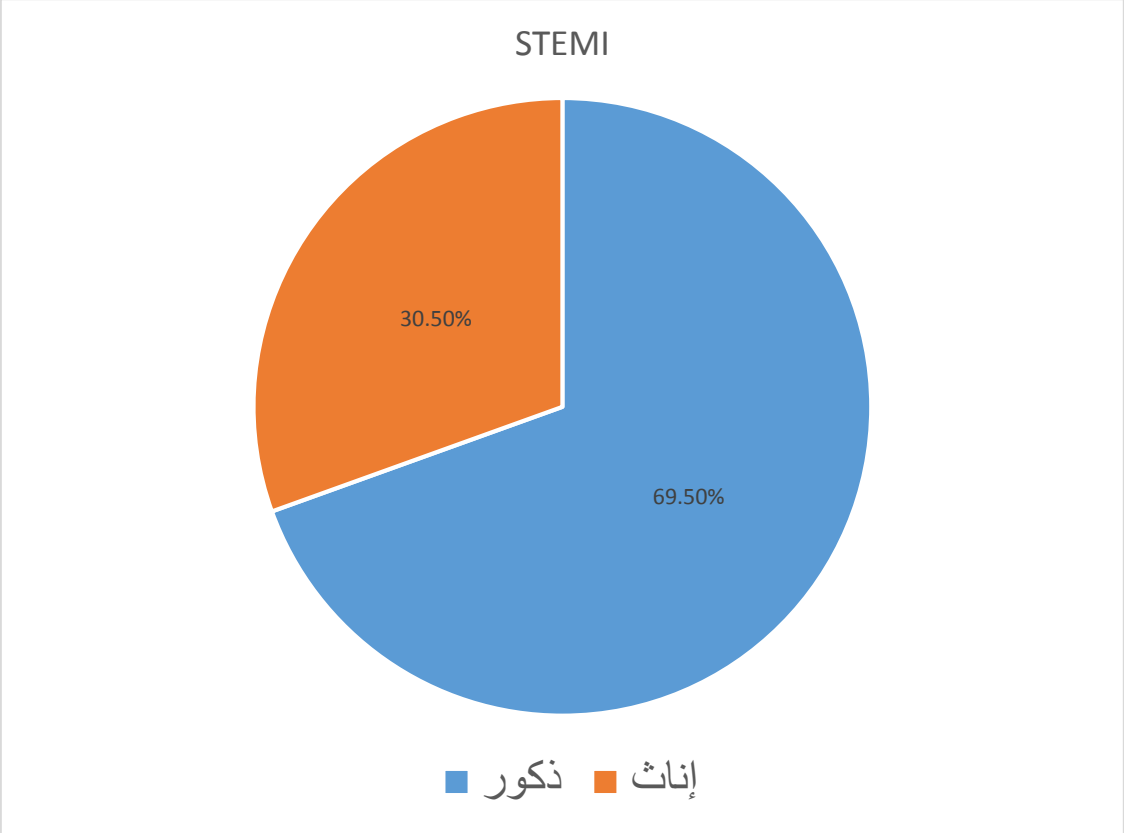
النتائج والمناقشة

النتائج :

الخصائص العامة:

شملت عينة البحث 148 مريضا منهم 103 مريض ذكر بنسبة 69.5% و 45 مريضة أنثى بنسبة 30.5%

الشكل 1. تراوحت أعمار مرضى عينة الدراسة بين 21و 92سنة ، بلغ واسط أعمار عينة الدراسة 56 سنة .



الشكل 1 : توزع عينة الدراسة تبعا للجنس

تم تحديد فروقات التوزع الديموغرافية بين مجموعتي مرضى الاحتشاء مع تزحل قطعة ST للأعلى (سكر دم حاد مرتفع ، سكر دم حاد غير مرتفع) ، حيث لوحظ أن مجموعة سكر الدم الحاد المرتفع كانت أكبر عمرا بمتوسط عمر 60 سنة بالمقارنة مع مجموعة سكر الدم غير المرتفع التي بلغ متوسط أعمارها 55 سنة و بفارق ذو أهمية إحصائية.

في حين كانت نسبة الذكور أعلى في مجموعة سكر الدم الحاد غير المرتفع حيث بلغت نسبتهم 78.4% ، بالمقارنة مع مجموعة سكر الدم الحاد المرتفع حيث بلغت نسبة الذكور 56.6% و بفارق ذو أهمية إحصائية (نسبة الاناث كانت أعلى في مجموعة سكر الدم المرتفع) **الجدول 1**.

الجدول 1 فروقات التوزع الديموغرافية بين مجموعتي مرضى الاحتشاء مع تزحل قطعة ST(سكر دم حاد مرتفع ، سكر دم حاد غير مرتفع)

	سكر دم مرتفع	سكر دم غير مرتفع	p-value	
العدد	60	88		
الجنس(%) الذكور	34(56.6%)	69(78.4%)	0.005	S
العمر (سنة)	60.14±12.68	54.92±11.4	0.01	S
سكر الدم عند القبول	318.6±95.4	138±32.2	0.0001	S

و بدراسة عوامل الخطر المرافقة لوحظ أن نسبة انتشار الداء السكري كانت أعلى عند مجموعة سكر الدم الحاد المرتفع حيث بلغت 68.3% ، بالمقارنة مع مجموعة سكر الدم الحاد غير المرتفع حيث بلغت 21.6% مع فارق ذو أهمية إحصائية.

كما لوحظ أن نسبة انتشار ارتفاع التوتر الشرياني كانت أعلى عند مجموعة سكر الدم الحاد المرتفع حيث بلغت 63.3% بالمقارنة مع مجموعة سكر الدم الحاد غير المرتفع حيث بلغت 46.6% و بفارق ذو أهمية إحصائية.

في حين كانت نسبة انتشار التدخين أعلى عند مجموعة سكر الدم الحاد غير المرتفع حيث بلغت 84.1%، بالمقارنة مع مجموعة سكر الدم الحاد المرتفع حيث بلغت 56.6% و بفارق ذو أهمية إحصائية .

لم يلاحظ أي اختلاف ذو أهمية إحصائية بين المجموعتين فيما يتعلق بعوامل الخطر الأخرى **الجدول 2**

الجدول 2: التوزع تبعاً لعوامل الخطورة بين مجموعتي مرضى الاحتشاء مع تزحل قطعة ST(سكر دم حاد مرتفع ، سكر دم حاد غير مرتفع)

	سكر دم مرتفع	سكر دم غير مرتفع	p-value	
العدد	60	88		
الداء السكري	41(68.3%)	19(21.6%)	0.0001	S
ارتفاع التوتر الشرياني	38(63.3%)	41(46.6%)	0.04	S
اضطراب شحوم الدم	22(36.6%)	26(29.5%)	0.4	N.S
البدانة	15(25%)	21(23.9%)	0.9	N.S
التدخين	34(56.6%)	74(84.1%)	0.0001	S
داء وعائي اكليلي سابق	11(18.3%)	14(15.9%)	0.6	N.S
داء وعائي محيطي سابق	5(8.3%)	5(5.7%)	0.4	N.S
القصة العائلية	22(36.6%)	32(36.4%)	0.7	N.S

كما تم تحديد طريقة العلاج لمرضى عينة البحث ، و التي شملت إعطاء حال الخثرة لوحده فقط ، حال الخثرة مع القثطرة الباكرة أو ما يدعى الاستراتيجية الدوائية الغازية ، القثطرة الإنقاذية و ذلك في حال فشل حال الخثرة ، و القثطرة الاسعافية و ذلك وفق **الجدول 3** .

الجدول 3: التوزع تبعاً لطريقة العلاج المتبعة والاستجابة لحال الخثرة بين مجموعتي مرضى الاحتشاء مع تزحل قطعة ST

	سكر دم مرتفع	سكر دم غير مرتفع	p-value	
العدد	60	88		
علاج STEMI				
حال خثرة فقط	30(50%)	43(48.9%)		
حال خثرة مع قثطرة	12(20%)	27(30.7%)	<0.05	S
قثطرة انقاذية				
قثطرة اسعافية	10(16.6%)	1(1.1%)		
	8(13.4%)	17(19.3%)		

الاختلاطات ضمن المشفى:

باستخدام التحليل أحادي المتغير ، لوحظ أن قصور القلب الحاد كاختلاط للاحتشاء كان أكثر شيوعا عند مجموعة سكر الدم الحاد المرتفع حيث بلغت نسبته 38.3% بالمقارنة مع مجموعة سكر الدم الحاد غير المرتفع حيث بلغت نسبته 7.9% و بفارق ذو أهمية إحصائية.

كما لوحظ أن الصدمة القلبية كانت أكثر شيوعا عند مجموعة سكر الدم الحاد المرتفع حيث بلغت نسبتها 28.3% بالمقارنة مع مجموعة سكر الدم الحاد غير المرتفع حيث بلغت نسبتها 1.1% و بفارق ذو أهمية إحصائية.

لم يلاحظ أي اختلاف ذو أهمية إحصائية بين المجموعتين فيما يتعلق بالنزف ، **الجدول 4** .

الجدول 4: التوزع تبعاً للاختلاطات الحاصلة بين مجموعتي مرضى الاحتشاء مع تزحل قطعة ST

	سكر دم مرتفع	سكر دم غير مرتفع	p-value	
العدد	60	88		
قصور القلب الحاد	23(38.3%)	7(7.9%)	0.0001	S
الصدمة القلبية	17(28.3%)	1(1.1%)	0.0001	S
النزف	1(1.6%)	2(2.3%)	0.7	N.S

تم استخدام التحليل متعدد المتغيرات (Multivariate Analysis) بعد إدخال العوامل التي أظهرت أهمية إحصائية في التحليل وحيد المتغير ، و تم تحديد نسبة الأرجحية (Odd Ratio) لدراسة عوامل الخطورة و اعتبرت ذات قيمة بدءا من 2 و أكثر .

لوحظ أن ارتفاع سكر الدم عند القبول هو عامل خطر مستقل لحدوث قصور القلب الحاد كاختلاط عند مجموعة مرضى الاحتشاء مع تزحل قطعة ST للأعلى مترافق بدرجة خطورة 7 اضعاف ، لكنه لم يكن عامل خطر لتطور الصدمة القلبية والنزف و ذلك بغض النظر عن طريقة العلاج **الجدول 5** .

الجدول5: فرط سكر الدم عند القبول والاختلاطات الحاصلة

ضمن المشفى لمجموعة مرضى احتشاء العضلة القلبية مع تزحل قطعةST

	OR a	Confidence Interval(95%)	p-value
قصور القلب الحاد	7.2	[2.8, 18.2]	0.0001
الصدمة القلبية	1.6	[1.1,2.3]	0.02
النزف	0.7	[0.06,2.8]	0.8

الاستنتاجات و التوصيات :

تقترح هذه الدراسة أن ارتفاع سكر الدم الحاد (أكبر أو يعادل 200 ملغ/دل) هو عامل خطر مستقل لتطور قصور القلب الحاد عند مرضى الاحتشاء مع ارتفاع قطعة ST ، في حين أنه لم يكن عامل خطر مستقل لتطور الصدمة القلبية أو النزف (الهام أو المهدد للحياة) .

هناك تفاوت بين الدراسات العالمية حول إنذار فرط سكر الدم الحاد عند مرضى الاحتشاء ، سواء من حيث تعريف قيمة فرط سكر الدم الحاد ، مجموعة المرضى الخاضعين للدراسة، كذلك الأمر من حيث النتائج وأهميتها .

أظهرت دراسة Jomaa et al 2018 أن فرط سكر الدم الحاد هو عامل خطر لتطور قصور القلب الحاد كاختلاط و هذا ما يتوافق مع دراستنا كما أشارت الى أن فرط سكر الدم الحاد هو عامل خطر لتطور النزف الهام و هذا لا يتماشى مع دراستنا التي أظهرت أن فرط سكر الدم لا يعتبر عامل خطر مستقل للنزف .

في حين أظهرت دراسة Benamer et al 2015 أن ارتفاع سكر الدم الحاد هو عامل خطر مستقل لتطور قصور القلب الحاد و الصدمة القلبية عند مرضى الاحتشاء مع تزحل قطعة ST .

فشلت دراسة Sanjua´ n et al 2011 في إثبات أن ارتفاع سكر الدم الحاد هو عامل خطر مستقل لتطور قصور القلب الحاد و هذا يخالف دراستنا و الدراسات السابقة التي أظهرت أنه عامل خطر مستقل لتطور قصور القلب الحاد ، مع العلم أن هذه الدراسة اعتبرت قيم سكر الدم عند القبول مرتفعة بدءا من 160 ملغ/دل.

التوصيات :

تقترح الدراسة الحالية أن ارتفاع سكر الدم عند القبول هو عامل خطر مستقل لتطور قصور القلب الحاد ، و بالتالي يجب تدبيره بشكل فعال عند مرضى الاحتشاء مع تزحل قطعة ST ، خاصة أنه غالبا ما يهمل العلاج في المرحلة الحادة من الاحتشاء .

المراجع:

[1] MENDIS, SHANTHI, et al .“*Global atlas on cardiovascular disease prevention and control,” World Heal. Organ.*, no. Geneva, 2011.

[2]M. NICHOLS, N. TOWNSEND, P. SCARBOROUGH, AND M. RAYNER, “*Cardiovascular disease in Europe : epidemiological update*,” 2013, 3028–3034,.

[3]G. H. GERMANY, A. K. GERMANY, M. J. LENZEN, E. P. DENMARK, AND P. VRANCKX, “*2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST -segment elevation The Task Force for the management of acute myocardial infarction*,” 1–66, 2017.

[4]A. SENTHINATHAN, V. KELLY, AND M. DZINGINA, “*Hyperglycaemia in acute coronary syndromes : summary of NICE guidance,*”. , 2011 8–10.

[5]K. C. MCCOWEN, A. MALHOTRA, AND B. R. BISTRIAN, “*STRESS-INDUCED,”* vol. 17, no. 1, 2001.

[6]V. HUBERLANT AND J. PREISER, “*Year in review 2009 : Critical Care – metabolism,” Crit. care*, vol. 14, 2010.

[7]F. ANGELI *et al.*, “*Hyperglycemia in acute coronary syndromes : from mechanisms to prognostic implications,*” , 2015 1–13.

[8]H. KOPPENOL AND H. KOPPENOL, “*Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and the ugly*,” no. 73, 2008.

[9]B. B. VAN DER LOO *et al.*, “*Enhanced Peroxynitrite Formation Is Associated with Vascular Aging*,” vol. 192, no. 12, 2000.

[10]S. MILSTIEN AND Z. KATUSIC, “*Oxidation of Tetrahydrobiopterin by Peroxynitrite : Implications for Vascular Endothelial Function*,” vol. 684, 1999, 681–684,.

[11]R. ASSERT, G. SCHERK, A. BUMBURE, V. PIRAGS, H. SCHATZ, AND A. F. H. PFEIFFER, “*Regulation of protein kinase C by short term hyperglycaemia in human platelets in vivo and in vitro,*” , 2001, 188–195.

[12]T. SAKAMOTO *et al.*, “*Rapid Change of Platelet Aggregability in Acute Hyperglycemia Detection by a Novel Laser-light Scattering Method*,” no. 15, 2000.

[13]P. J. GRANT *et al.*, “E*SC GUIDELINES ESC Guidelines on diabetes , pre-diabetes , and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration*,”. 2013, 3035–3087.

[14]J. R. KERSTEN *et al.*, “*Hyperglycemia reduces coronary collateral blood flow through a nitric oxide-mediated mechanism*,” vol. 53226, 2019 . 2097–2104.

[15]J. R. KERSTEN *et al.*, “*Acute hyperglycemia abolishes ischemic preconditioning in vivo,” Am. Physiol. Soc.*, no. 18, 1998, 721–725.

[16]A. CERIELLO *et al.*, “*Acute Hyperglycemia Induces Nitrotyrosine Formation and Apoptosis in Perfused Heart From Rat*,” *Diabetes*, vol. 51, no. April, 2002, 1076–1082.

[17]A. HFA *et al.*, “*2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure,”* 2016.

[18]E. J. WEITZ JI, QUINLAN DJ, “*Periprocedural management and approach to bleeding in patients taking dabigatran*,” *Circulation*, vol. 20, , 2012. 2428–2432.