

急性心肌梗死后应激性高血糖的研究进展

阿不都外力·艾力, 孙慧萍*, 布阿米娜·买吐松

新疆医科大学第一附属医院心脏中心, 心脏重症监护室(CCU), 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年1月23日; 录用日期: 2024年2月16日; 发布日期: 2024年2月26日

摘要

应激性高血糖是指在应激反应或危重疾病时血糖相对升高的状态, 与急性心肌梗死短期及长期不良预后均有关。但是急性心肌梗死后应激性高血糖的最佳衡量指标、最佳临界值、损伤的潜在机制及严格控制血糖能否改善急性心肌梗死伴有应激性高血糖患者的预后尚未明确定论。本文章将对急性心肌梗死后应激性高血糖的研究现状及未来的发展方向做一综述。

关键词

应激性高血糖, 急性心肌梗死, 临床管理, 预后

Progress of Stress Hyperglycemia after Acute Myocardial Infarction

Abuduwaili Aili, Huiping Sun*, Buamina Maitusong

Cardiac Intensive Care Unit (CCU), Heart Center, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Jan. 23rd, 2024; accepted: Feb. 16th, 2024; published: Feb. 26th, 2024

Abstract

Stress hyperglycemia is a state of relatively elevated blood glucose in response to stress or critical illness and is associated with both short- and long-term poor prognosis in acute myocardial infarction. However, the optimal measure of stress hyperglycemia after acute myocardial infarction, the optimal threshold, the underlying mechanisms of injury, and whether strict glycemc control can improve the prognosis of patients with acute myocardial infarction with stress hyperglycemia have not been clearly established. This article will provide an overview of the current status of research on stress hyperglycemia after acute myocardial infarction and future directions.

*通讯作者。

文章引用: 阿不都外力·艾力, 孙慧萍, 布阿米娜·买吐松. 急性心肌梗死后应激性高血糖的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(2): 3535-3542. DOI: 10.12677/acm.2024.142495

Keywords

Stress Hyperglycemia, Acute Myocardial Infarction, Clinical Management, Prognosis

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

心血管疾病(Cardiovascular Disease, CVD)严重危害人类健康, 其中急性心肌梗死(Acute Myocardial Infarction, AMI)作为最严重类型, 具有起病急、进展快、死亡率高等特点。目前, AMI 的诊断、介入治疗的技术以及二级预防等方面取得了很大的进展, 但 AMI 仍然是我国和世界范围内发病率和死亡率很高的疾病[1] [2]。因此, 寻找简单、有效的生物学标志物, 以用于 AMI 患者的风险分层、预后评估及指导治疗尤为重要。

早在 1878 年, 克劳德·伯纳德(Claude Bernard)发现出血性休克时出现高血糖[3]。应激性高血糖(Stress Hyperglycemia, SH)是指在应激反应或危重疾病时血糖相对升高的状态[4], 通常反映相应疾病的严重程度[4] [5] [6]。AMI 患者通常病情危重且常伴有应激性血糖升高。过去几十年来, 人们逐渐认识到 SH 与 AMI 患者不良心血管事件的发生独立相关[7] [8]。然而, 目前 SH 与 AMI 之间还存在许多需要解决的问题, 比如 AMI 中 SH 的统一定义、SH 的最佳衡量方法、SH 最佳临界值的定义、SH 损伤的潜在机制以及积极降糖治疗是否能够改善伴有 SH 的 AMI 患者预后。本综述对急性心肌梗死后应激性高血糖的研究现状以及未来的发展方向做一综述。

2. 衡量 SH 的相关指标

2.1. 入院血糖

入院血糖(admission blood glucose, ABG)是最早被关注的衡量 SH 的指标, 但 ABG 在不同的年龄组及不同糖代谢状态的 AMI 患者中预测不良结局的价值可能存在差异。近期一项[9]临床研究结果显示, 对糖尿病和心肌梗死类型进行分层后, ABG 与 65~74 岁 AMI 患者 28 天内病死率显著相关, 而与 75~84 岁 AMI 患者 28 天内病死率无显著相关性。研究者认为 AMI 患者年龄越大, 他们可能有更多的并发症, 入院时可能病情更重, 导致这些患者死于这些情况的概率似乎高于因 ABG 升高而死亡的概率。另一项纳入 2768 例 AMI 患者的研究[10]中指出, 在糖尿病患病率较高的 AMI 患者中 ABG 与较高的长期全因死亡率相关, 且与患者糖代谢状态和 AMI 类型无关, 是 AMI 后全因死亡率的强预测因子。同时研究人员发现, 相比 ST 段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)患者, ABG 在非 ST 段抬高型心肌梗死(non-ST-elevation myocardial infarction, NSTEMI)患者中更有力地预测全因死亡率。近期有一项研究[11]首次讨论 ABG (采血前至少禁食 8 小时, 且大于 7.8 mmol/L)与接受直接经皮冠状动脉介入治疗(primary percutaneous coronary intervention, PPCI)的 ST 段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)患者发生主要心脑血管不良事件(major adverse cardiovascular and cerebrovascular event, MACCE)和不良冠状动脉血管造影结果之间的关系, 并发现 ABG 似乎与 STEMI 患者术中出现心肌梗死溶栓试验(thrombolysis in myocardial infarction, TIMI)血流差、血栓负荷大及远端栓塞等不良血管造影结果有关, 并与 MACCE 发生率增加有关。

近期另一项[12]前瞻性、全国多中心的研究发现, ABG 与伴有糖尿病和非糖尿病的 AMI 患者 2 年全因死亡率之间存在明显的正相关性, 并同时计算出 ABG 预测 2 年全因死亡率的最好临界值分别为 9.0 mmol/L 和 6.2 mmol/L。最新一项[13]纳入 1099 例均接受 PCI 治疗的 STEMI 患者的队列研究中指出, 无论患者是否伴有糖尿病, ABG 与 STEMI 患者院内死亡和全因死亡风险增加显著相关, 并发现 ABG 的升高与死亡率之间的非线性关系, 而是 J 行曲线, 且在 ABG 水平大于 5.0 mmol/L 发生阈值效应。

总之, 众多研究表明 ABG 与 AMI 患者不良结局相关, 且在不同的年龄组及不同糖代谢状态的 AMI 患者中预测不良结局的价值和最好临界值存在差异, 但 ABG 尚未被证明为 AMI 患者的独立风险因素。因此, 部分学者认为把 ABG 作为衡量 SH 的指标并不能够准确的反映 AMI 患者在应激状态下的真实血糖水平。

2.2. 空腹血糖

早期的众多研究以 ABG 作为衡量 SH 的指标, 而空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)与 AMI 相关的临床研究极少。Zeller [14]等首次提出空腹血糖受损与 AMI 患者住院期间发生心源性休克的较高风险相关。另一项研究[15]发现 ABG 是非糖尿病 AMI 患者长期死亡率的独立预测因子, 但并不能预测合并糖尿病的 AMI 患者的死亡率。近期一项研究[16]表明, FBG 升高与非糖尿病 STEMI 患者 30 天内发生心力衰竭和左心室功能障碍发生风险增加独立相关。不少研究提示 FBG 在预测 AMI 患者不良预后方面优于 ABG, 尤其在非糖尿病患者中预测价值更为显著, 其可能原因考虑为部分糖尿病患者平时血糖控制欠佳、最近一次就餐情况以及检测时间差异等多种因素在一定程度上掩盖了 SH 的真实水平。目前仍需要更多的大型研究来进一步验证 FBG 在预测 AMI 患者不良预后中的价值。

2.3. 血糖间隙

目前为止 SH 尚无统一的最好临界值, 有些研究者认为由于未考虑长期慢性血糖的影响, ABG 和 FBG 并不能完全体现真正 SH 的水平。因此, Liao [17]等提出了血糖间隙(glycemic gap, GG)的概念, 计算公式为 ABG 减去估算的平均血糖。其中估算的平均血糖(estimated average glucose, eAG)计算公式为 $eAG = 1.59 \times \text{糖化血红蛋白} - 2.59$, 能够反映患者近 3 个月的血糖控制的平均水平[18]。研究者认为 GG 通过消除长期慢性高血糖对合并糖尿病 AMI 患者入院时高血糖的影响, 能够更加准确的反映真实的 SH 水平。近期一项纳入 294 例 AMI 患者的研究[19]中指出, GG 是预测 AMI 患者院内发生主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACEs)的强力预测指标。

最新一项[20]纳入 4952 例 STEMI 患者的大规模多中心观察性研究中提出另一种计算 GG 的新定义: $GG_{\text{mean}} = MGL - eAG$, 其中 MGL (mean blood glucose level)被定义为患者入院后 24 小时内三次血糖值的平均值。该研究结果显示, GG_{mean} 升高与 STEMI 患者 30 天全因死亡率和 MACEs 增加独立相关, 与糖尿病状态无关, 同时与 ABG 和 GG(ABG-eAG)相比, GG_{mean} 对 STEMI 患者发生不良事件具有更好的预测价值。另外, 研究者认为 GG_{mean} 可以提供常规危险因素以外的增量预后信息, 可以考虑纳入 STEMI 危险分层中以便更好的鉴别高危患者。目前关于 GG 与 AMI 预后相关的研究证据尚缺乏, 仍需要大型临床研究来进一步明确 GG 与 AMI 之间的关系。

2.4. 应激性血糖比值

应激性血糖比值(stress hyperglycemia ratio, SHR)是另一个衡量 SH 的新指标, 由 Roberts 等[21]首次提出, 其计算公式为 $SHR = ABG/eAG$ 。在纳入 5417 例 STEMI 患者的大型多中心观察性研究中[22]显示, SHR 与 STEMI 患者 30 天内发生 MACEs 风险和死亡率增加独立相关, 并将升高的 SHR 来替换 TIMI 风

险评分中的糖尿病、心绞痛或高血压病史时,可提高 STEMI 患者尤其是合并糖尿病的 STEMI 患者 TIMI 风险评分的预测效率。然而,该研究中超过 50% 的患者接受了溶栓治疗。近期一项纳入 5308 例 AMI 患者的中国心肌梗死登记研究[23]中首次比较了空腹 SHR [首次 FBG (mmol/L)/(1.59 × 糖化血红蛋白 - 2.59)]、首次 FBG 和糖化血红蛋白对 AMI 患者院内死亡率的预后价值,研究中发现空腹 SHR 和首次 FBG 与 AMI 患者院内死亡率显著相关而非糖化血红蛋白,且糖尿病和非糖尿病患者中两者预测能力几乎无差异。另一项纳入 5562 例急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者的亚洲大型队列研究[24]中显示,当植入药物洗脱支架的 ACS 患者 2 年随访时,SHR 与主要心脑血管不良事件(MACCE)发生率、MACEs 发生率呈 U 相关,而与院内心源性死亡和心肌梗死呈 J 型相关,且 SHR 与不良预后最佳拐点为 0.78。最新一项[13]纳入 1099 例 STEMI 患者的队列研究中发现,当 SHR 值(SHR = FBG/糖化血红蛋白,其通过 FBG 除以糖化血红蛋白水平获得)超过 1.2 时,STEMI 患者住院死亡风险和全因死亡率显著增加,且应激性高血糖与 STEMI 患者死亡率之间关系不是线性,而是 J 型曲线。

SHR 与阻塞性心肌梗死患者预后相关的研究较多,而与冠状动脉非阻塞性心肌梗死(myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries, MINOCA)预后相关的研究罕见。最近 Abdu 等[25]研究者指出,SHR 与 MINOCA 患者的长期(平均随访 34 个月)不良预后独立相关,并计算出 SHR 预测不良临床事件的最佳临界值为 0.86。此外,也有研究发现升高的 SHR 与接受 PCI 的 STEMI 患者发生无复流[26]和住院期间发生肺部感染[27]有密切相关。

另一项[28]纳入 5841 例 STEMI 和 4105 例 NSTEMI 患者的大型研究中发现,在 STEMI 患者中 SHR 对预测合并糖尿病和非糖尿病患者一年全因死亡率的最佳临界值分别为 1.68 和 1.51,而在 NSTEMI 患者中,SHR 对合并糖尿病和非糖尿病患者一年全因死亡率的最佳临界值分别为 1.53 和 1.27。众多研究显示,与 ABG、FBG 和 GG 等衡量 SH 的指标相比,SHR 在预测 AMI 患者的不良预后及危险分层等方面的价值可能更为显著。由于 SHR 在不同年龄组、不同糖代谢状态及不同心肌梗死类型的人群中预测不良临床结局的价值及最佳临界值之间可能存在差异,未来需要更多大型前瞻性临床研究来进一步明确 SHR 与 AMI 患者预后之间的关系及最佳临界值。

3. AMI 后 SH 的发生及损伤机制

AMI 后 SH 的发生机制尚不明确。糖尿病患者中高血糖出现是通常由 β 细胞功能障碍以及胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)共同作用的结果等。但不同于糖尿病的机制,AMI 后 SH 的发生是由神经、激素及 IR 等多种因素共同参与的复杂的病理生理过程[29]。

同样,AMI 后的 SH 对心脏的损伤机制目前尚完全确定。根据既往的研究发现 SH 可激活内分泌系统,释放过量儿茶酚胺和细胞因子,加重炎症反应和氧化应激,促进血栓前状态,诱发内皮功能障碍,损害微循环功能[5] [30] [31] [32] [33]。此外,由于血液胰岛素不足和心肌细胞糖酵解底物水平下降,心脏不得不使用游离脂肪酸作为替代底物[34],这可能进一步加剧心肌收缩力的降低,并增加随后发生泵衰竭和心律失常的风险,这些病理生理变化会形成恶性循环,最终导致 AMI 患者预后恶化。

4. AMI 伴有 SH 患者血糖管理

4.1. 严格管理血糖能否改善 AMI 伴有 SH 患者预后

病理生理学证据支持高血糖对心肌损害的直接影响,故理论上 AMI 伴有 SH 患者严格的血糖控制通过抗炎、抗凋亡、抗氧化应激、内皮保护、血浆游离脂肪酸减少、抗糖作用、改善胰岛素抵抗和心脏能量代谢、心脏干细胞保护和降低肾上腺能素系统激活等一系列机制[35]来发挥心脏保护作用。令人遗憾的是,支持上述病理学背景的临床研究很少,甚至不少临床研究之间存在较大的争议。

第一个大型临床研究 DIGAMI1 [36] 试验, 目的在于评估严格控制血糖对 $ABG > 11 \text{ mmol/L}$ 的 AMI 患者死亡率的影响。其研究结果显示, 在合并糖尿病的 AMI 患者持续接受至少 3 个月的皮下注射胰岛素后可进一步降低其一年总死亡率, 一年后死亡率降低 29%, 尤其是那些从未接受过胰岛素治疗且风险相对较低的患者获益最多。但 DIGAMI1 试验中总死亡率低于预期, 因此几乎没有统计能力来检测死亡率下降的原因。故随后实施了 DIGAMI2 [37] 试验, 而此试验无法复制 DIGAMI1 研究结果, 胰岛素基础上强化控制血糖未能显著降低 AMI 患者的短期及长期死亡率。同样, 另一项大型 HI-5 研究[38]结果也显示强化胰岛素治疗不能降低 AMI 患者死亡率。

大型随机试验 BIOMArCS-2 [39] 中, 研究者将 $ABG > 140\sim 288 \text{ mg/dl}$ 的 ACS 的患者随机分为干预组和对照组, 干预组给予强化血糖管理策略, 将血糖控制在 $85\sim 110 \text{ mg/dL}$, 对照组为常规治疗, 却试验未能证明强化血糖管理与心肌梗死面积减少有关, 反而提示强化血糖管理患者中死亡或第二次自发性心肌梗死的复合点发生率显著增加(6周随访), 认为强化血糖控制管理导致持续的有害影响, 并不推荐强化胰岛素治疗严格控制血糖。Lee 等[40]研究者发现, 合并或不合并 2 型糖尿病 AMI 患者的入院低血糖与 30 天死亡率增加的密切相关因素。尤其是与糖尿病控制良好的患者相比, 糖尿病控制不良的 AMI 患者的低血糖与 30 天死亡率增加有关。因此, 不少研究者认为过去使用胰岛素控制血糖为目标的临床研究中严格控制血糖的优点被低血糖抵消, 因为胰岛素的使用很容易引起低血糖。到目前为止, 严格血糖控制能否改善对 AMI 伴有 SH 患者预后尚未明确的结论, 目前需要更多的大型随机临床研究来明确严格血管控制策略在改善 AMI 伴有 SH 患者预后中的价值。

4.2. AMI 伴有 SH 患者最佳血糖控制目标

目前对 AMI 伴有 SH 患者最佳血糖控制目标尚无统一标准, 但大家对于避免低血糖是达成一致的。令人值得关注的是, HI-5 研究的事后分析[41]发现降糖治疗期间的相对血糖比绝对血糖与不良结局的相关性更强, 并提出 AMI 降糖期间使用相对而不是绝对的血糖阈值进行干预和治疗血糖目标的新的血糖控制策略。然而, 目前尚无大型临床研究确定使用相对血糖对 AMI 患者进行降糖的临床效果及最佳临界值。因此, 综合考虑到既往大量研究的结果, 2023 年欧洲心脏病协会指南[42]建议对所有 ACS 患者在初始评估时评估血糖状况, 最好尝试适度严格的血糖控制, 同时特别强调避免 ACS 早期出现低血糖, 针对持续胰岛素输注建议在无法达到最佳血糖控制的情况下再考虑使用, 并建议维持血糖 $< 11.0 \text{ mmol/L}$ (200 mg/dL)或 $< 10.0 \text{ mmol/L}$ ($< 180 \text{ mg/dL}$)为较合理。目前仍需要大型临床研究来进一步明确 AMI 伴有 SH 患者最佳降糖策略及最佳糖控制目标。

4.3. 新型降糖药物在 AMI 伴有 SH 患者中的应用

目前的科学指南[43]表明, 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂(Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, SGLT2i)和胰高血糖素样肽 1 受体激动剂(GLP-1 receptor agonists, GLP-1RA)作为一线降糖药物, 用于有高危指标或已确立的动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)或心力衰竭的 2 型糖尿病患者。特别是在心衰患者中, 前者是首选, 而后者在高风险或已确诊的 ASCVD 的病例指标中是首选。有研究[44]指出, SGLT2i 可降低线粒体氧化应激, 改善内皮功能, 可改善 SGLT2i 使用者的预后。最近另一项[45]研究指出, SGLT2i 可降低 AMI 患者住院期间发生急性心力衰竭(acute heart failure, AHF)的风险, 并对高血压合并 NSTEMI 患者发生 AHF 具有较强的保护作用。SGLT2i 显著降低了糖尿病患者和非糖尿病患者住院 AHF 的风险, 进一步表明 SGLT2i 在 AMI 中的潜在保护作用。

在 AMI 患者中有不少关于 GLP-1RA 的研究, 但结果相互矛盾。早期有关艾塞那肽的研究[46]显示, 在接受 PCI 的 STEMI 患者中使用艾塞那肽并没有减少心肌梗死面积(以危险面积的百分比表示)。ACS 患

者不仅需要将血糖维持在安全范围, 还需要降低短期血糖变异性(GV), 以改善心血管转归。最近有研究[47]显示 GLP-1RA 在 ACS 初期的短期血糖变异性 and 氧化应激中具有有益作用。尽管目前不少研究支持 SGLT2i 和 GLP-1RA 具有对心血管保护作用, 但目前尚无其与 AMI 伴有 SH 患者中早期应用及预后相关的大型临床研究, 未来需要大型临床研究来进一步明确新型降糖药物在 AMI 伴有 SH 患者中早期应用的临床效果及长期预后之间的关系。

5. 总结和展望

不论是否合并糖尿病, SH 与 AMI 患者短期及长期预后较差密切相关。目前所知的病理生理学理论支持 SH 过程中的高血糖对心肌损害的直接影响, 同样也有大量研究支持 AMI 过程中严格控制血糖对心肌的保护作用的机制的证据。然而, 支持这种病理生理的为背景的研究很少。未来仍需要大型随机临床研究来进一步明确 AMI 患者中 SH 的最佳衡量指标、最佳临界值及最佳血糖控制范围, 并进行大型随机临床试验以明确新型降糖药物是否能改善 AMI 伴有 SH 患者的预后。

参考文献

- [1] Byrne, R.A., Rossello, X., Coughlan, J.J., et al. (2023) 2023 ESC Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes. *European Heart Journal*, **44**, 3720-3826. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad191>
- [2] Hu, SS. (2023) Report on Cardiovascular Health and Diseases in China 2021: An Updated Summary. *Journal of Geriatric Cardiology*, **20**, 399-430. <https://doi.org/10.26599/1671-5411.2023.06.001>
- [3] Holmes, F.L. (1968) Lecons sur les Phenomenes de la vie communs aux animaux et aux vegetaux. *Claude Bernard*, **59**, No. 3. <https://doi.org/10.1086/350418>
- [4] Dungan, K.M., Braithwaite, S.S. and Preiser, J.C. (2009) Stress Hyperglycaemia. *The Lancet*, **373**, 1798-1807. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60553-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60553-5)
- [5] Lemkes, B.A., Hermanides, J., Devries, J.H., et al. (2010) Hyperglycemia: A Prothrombotic Factor? *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **8**, 1663-1669. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.03910.x>
- [6] Wernly, B., Lichtenauer, M., Franz, M., et al. (2016) Differential Impact of Hyperglycemia in Critically Ill Patients: Significance in Acute Myocardial Infarction But Not in Sepsis? *International Journal of Molecular Sciences*, **17**, Article 1586. <https://doi.org/10.3390/ijms17091586>
- [7] Wahab, N.N., Cowden, E.A., Pearce, N.J., et al. (2002) Is Blood Glucose an Independent Predictor of Mortality in Acute Myocardial Infarction in the Thrombolytic Era? *Journal of the American College of Cardiology*, **40**, 1748-1754. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)02483-X](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)02483-X)
- [8] Capes, S.E., Hunt, D., Malmberg, K., et al. (2000) Stress Hyperglycaemia and Increased Risk of Death after Myocardial Infarction in Patients with and without Diabetes: A Systematic Overview. *The Lancet*, **355**, 773-778. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)08415-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)08415-9)
- [9] Mamadjanov, T., Volaklis, K., Heier, M., et al. (2021) Admission Glucose Level and Short-Term Mortality in Older Patients with Acute Myocardial Infarction: Results from the KORA Myocardial Infarction Registry. *BMJ Open*, **11**, e046641. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-046641>
- [10] Ferreira, J.A., Baptista, R.M., Monteiro, S.R., et al. (2021) Admission Hyperglycemia and All-Cause Mortality in Diabetic and Non-Diabetic Patients with Acute Myocardial Infarction: A Tertiary Center Analysis. *Internal and Emergency Medicine*, **16**, 2109-2119. <https://doi.org/10.1007/s11739-021-02693-0>
- [11] Stalikas, N., Papazoglou, A.S., Karagiannidis, E., et al. (2022) Association of Stress Induced Hyperglycemia with Angiographic Findings and Clinical Outcomes in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. *Cardiovascular Diabetology*, **21**, Article No. 140. <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01578-6>
- [12] Cui, K., Fu, R., Yang, J., et al. (2022) Admission Blood Glucose and 2-Year Mortality after Acute Myocardial Infarction in Patients with Different Glucose Metabolism Status: A Prospective, Nationwide, and Multicenter Registry. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article 898384. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.898384>
- [13] Wei, Q.C., Chen, Y., Gao, Q.Y., et al. (2023) Association of Stress Hyperglycemia with Clinical Outcomes in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Cohort Study. *Cardiovascular Diabetology*, **22**, Article No. 85. <https://doi.org/10.1186/s12933-023-01812-9>
- [14] Zeller, M., Cottina, Y., Brindisi, C.M., et al. (2004) Impaired Fasting Glucose and Cardiogenic Shock in Patients with

- Acute Myocardial Infarction. *European Heart Journal*, **25**, 308-312. <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2003.12.014>
- [15] Aronson, D., Hammerman, H., Kapeliovich, M.R., *et al.* (2007) Fasting Glucose in Acute Myocardial Infarction. *Diabetes Care*, **30**, 960-966. <https://doi.org/10.2337/dc06-1735>
- [16] Wang, H., Zhang, Y., Shen, Z., *et al.* (2021) Prognostic Value of Fasting Glucose on the Risk of Heart Failure and Left Ventricular Systolic Dysfunction in Non-Diabetic Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Frontiers of Medicine*, **15**, 70-78. <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0749-x>
- [17] Liao, W.I., Sheu, W.H.H., Chang, W.C., *et al.* (2013) An Elevated Gap Between Admission and A1C-Derived Average Glucose Levels Is Associated with Adverse Outcomes in Diabetic Patients with Pyogenic Liver Abscess. *PLOS ONE*, **8**, e64476. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064476>
- [18] Nathan, D.M., Kuenen, J., Borg, R., *et al.* (2008) Translating the A1C Assay into Estimated Average Glucose Values. *Diabetes Care*, **31**, 1473-1478. <https://doi.org/10.2337/dc08-0545>
- [19] 马瑞聪, 臧建波, 茆诗源, 等. 血糖间隙对急性心肌梗死患者院内主要不良心血管事件的预测价值[J]. 实用临床医药杂志, 2022, 26(3): 29-33, 43.
- [20] Wu, S., Yang, Y., Zhu, J., *et al.* (2022) Impact of Glycemic Gap on 30-Day Adverse Outcomes in Patients with Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1734357/v1>
- [21] Roberts, G.W., Quinn, S.J., Valentine, N., *et al.* (2015) Relative Hyperglycemia, a Marker of Critical Illness: Introducing the Stress Hyperglycemia Ratio. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **100**, 4490-4497. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2660>
- [22] Xu, W., Yang, Y., Zhu, J., *et al.* (2022) Predictive Value of the Stress Hyperglycemia Ratio in Patients with Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Insights from a Multi-Center Observational Study. *Cardiovascular Diabetology*, **21**, Article No. 48. <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01479-8>
- [23] Cui, K., Fu, R., Yang, J., *et al.* (2023) The Impact of Fasting Stress Hyperglycemia Ratio, Fasting Plasma Glucose and Hemoglobin A1c on In-Hospital Mortality in Patients with and without Diabetes: Findings from the China Acute Myocardial Infarction Registry. *Cardiovascular Diabetology*, **22**, Article No. 165. <https://doi.org/10.1186/s12933-023-01868-7>
- [24] Yang, J., *et al.* (2022) The Impact of the Stress Hyperglycemia Ratio on Short-Term and Long-Term Poor Prognosis in Patients with Acute Coronary Syndrome—Insight from a Large Cohort Study in Asia. *Diabetes Care*, **45**, 947-956.
- [25] Abdu, F.A., Galip, J., Qi, P., *et al.* (2023) Association of Stress Hyperglycemia Ratio and Poor Long-Term Prognosis in Patients with Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries. *Cardiovascular Diabetology*, **22**, Article No. 11. <https://doi.org/10.1186/s12933-023-01742-6>
- [26] Şimşek, B., Çınar, T., Ozan, V., *et al.* (2021) The Association of Acute-to-Chronic Glycemic Ratio with No-Reflow in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Kardiologia Polska*, **79**, 170-178. <https://doi.org/10.33963/KP.15736>
- [27] Lin, Z., Liang, X., Zhang, Y., *et al.* (2023) Positive Association between Stress Hyperglycemia Ratio and Pulmonary Infection in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Cardiovascular Diabetology*, **22**, Article No. 76. <https://doi.org/10.1186/s12933-023-01799-3>
- [28] Sia, C.H., Chan, M.H.H., Zheng, H., *et al.* (2021) Optimal Glucose, HbA1c, Glucose-HbA1c Ratio and Stress-Hyperglycaemia Ratio Cut-Off Values for Predicting 1-Year Mortality in Diabetic and Non-Diabetic Acute Myocardial Infarction Patients. *Cardiovascular Diabetology*, **20**, Article No. 211. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01395-3>
- [29] Thorp, A.A. and Schlaich, M.P. (2015) Relevance of Sympathetic Nervous System Activation in Obesity and Metabolic Syndrome. *Journal of Diabetes Research*, **2015**, Article ID: 341583. <https://doi.org/10.1155/2015/341583>
- [30] Tran, H.V., Gore, J.M., Darling, C.E., *et al.* (2018) Hyperglycemia and Risk of Ventricular Tachycardia among Patients Hospitalized with Acute Myocardial Infarction. *Cardiovascular Diabetology*, **17**, Article No. 136. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0779-8>
- [31] Paneni, F., Beckman, J.A., Creager, M.A., *et al.* (2013) Diabetes and Vascular Disease: Pathophysiology, Clinical Consequences, and Medical Therapy: Part I. *European Heart Journal*, **34**, 2436-2443. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehd149>
- [32] Meza, C.A., La Favor, J.D., Kim, D.H., *et al.* (2019) Endothelial Dysfunction: Is There a Hyperglycemia-Induced Imbalance of NOX and NOS? *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article 3775. <https://doi.org/10.3390/ijms20153775>
- [33] Yuan, T., Yang, T., Chen, H., *et al.* (2019) New Insights into Oxidative Stress and Inflammation during Diabetes Mellitus-Accelerated Atherosclerosis. *Redox Biology*, **20**, 247-260. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.09.025>
- [34] Oliver Emeritus, M.F. and Opie, L.H. (1994) Effects of Glucose and Fatty Acids on Myocardial Ischaemia and Arr

- hythmias. *The Lancet*, **343**, 155-158. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(94\)90939-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(94)90939-3)
- [35] Caturano, A., Galiero, R., Pafundi, P.C., *et al.* (2021) Does a Strict Glycemic Control during Acute Coronary Syndrome Play a Cardioprotective Effect? Pathophysiology and Clinical Evidence. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **178**, Article ID: 108959. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.108959>
- [36] Malmberg, K., Rydén, L., Efendic, S., *et al.* (1995) 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. *Journal of the American College of Cardiology*, **26**, 57-65. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(95\)00126-K](https://doi.org/10.1016/0735-1097(95)00126-K)
- [37] Malmberg, K., Ryden, L., Wedel, H., *et al.* (2005) Intense Metabolic Control by Means of Insulin in Patients with Diabetes Mellitus and Acute Myocardial Infarction (DIGAMI 2): Effects on Mortality and Morbidity. *European Heart Journal*, **26**, 650-661.
- [38] Cheung, N.W., Wong, V.W. and McLean, M. (2006) The Hyperglycemia: Intensive Insulin Infusion in Infarction (HI-5) Study. *Diabetes Care*, **29**, 765-770. <https://doi.org/10.2337/diacare.29.04.06.dc05-1894>
- [39] De Mulder, M., Umans, V.A., Cornel, J.H., *et al.* (2013) Intensive Glucose Regulation in Hyperglycemic Acute Coronary Syndrome: Results of the Randomized BIOMarker Study to Identify the Acute Risk of a Coronary Syndrome-2 (BIOMArCS-2) Glucose Trial. *JAMA Internal Medicine*, **173**, 1896-1904. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.10074>
- [40] Lee, S.A., Cho, S.J., Jeong, M.H., *et al.* (2014) Hypoglycemia at Admission in Patients with Acute Myocardial Infarction Predicts a Higher 30-Day Mortality in Patients with Poorly Controlled Type 2 Diabetes than in Well-Controlled Patients. *Diabetes Care*, **37**, 2366-2373. <https://doi.org/10.2337/dc13-2856>
- [41] Lee, T.F., Burt, M.G., Heilbronn, L.K., *et al.* (2017) Relative Hyperglycemia Is Associated with Complications Following an Acute Myocardial Infarction: A Post-Hoc Analysis of HI-5 Data. *Cardiovascular Diabetology*, **16**, Article No. 157. <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0642-3>
- [42] Marx, N., Federici, M., Schütt, K., *et al.* (2023) 2023 ESC Guidelines for the Management of Cardiovascular Disease in Patients with Diabetes. *European Heart Journal*, **44**, 4043-4140. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192>
- [43] American Diabetes Association (2021) 14. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care*, **44**, S200-S210. <https://doi.org/10.2337/dc21-S014>
- [44] Mone, P., Varzideh, F., Jankauskas, S.S., *et al.* (2022) SGLT2 Inhibition via Empagliflozin Improves Endothelial Function and Reduces Mitochondrial Oxidative Stress: Insights from Frail Hypertensive and Diabetic Patients. *Hypertension*, **79**, 1633-1643. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19586>
- [45] Zhu, Y., Zhang, J., Jin, H., *et al.* (2023) The Effect of SGLT2i on In-Hospital Acute Heart Failure Risk in Acute Myocardial Infarction Patients—A Retrospective Study. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **10**, Article 1158507. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1158507>
- [46] Roos, S.T., Timmers, L., Biesbroek, P.S., *et al.* (2016) No Benefit of Additional Treatment with Exenatide in Patients with an Acute Myocardial Infarction. *International Journal of Cardiology*, **220**, 809-814. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.06.283>
- [47] Del Olmo García, M.I. and Merino-Torres, J.F. (2020) GLP 1 Receptor Agonists, Glycemic Variability, Oxidative Stress and Acute Coronary Syndrome. *Medical Hypotheses*, **136**, Article ID: 109504. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2019.109504>