

Kalp yetersizliği hastalarında glukoz-insülin-potasyum infüzyonunun p dalga dispersiyonu üzerine etkisi

The effect of the glucose-insulin-potassium solution on the p-wave dispersion of the heart failure patients

Süleyman Ercan¹, Muhammed Oylumlu², Mustafa Oylumlu³, Serdar Soydu³, Vedat Davutoğlu¹

¹Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep

²Gaziantep Şehitkamil Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Gaziantep

³Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır

Özet

Kalp yetersizliği seyrinde izlenen atriyal fibrilasyon (AF) prognoz ve fonksiyonel kapasite üzerinde olumsuz etkilere neden olmaktadır. P dalga dispersiyonu AF gelişimini predikte eden önemli parametrelerden biri olarak kabul görmüştür. Glukoz-insülin-potasyum (GİK) infüzyonunun hemodinamik ve metabolik olumlu etkileri bilinmektedir. Çalışmamızda kalp yetersizliği olan hastalarda GİK infüzyonunun P dalga dispersiyonu üzerine olan etkisi araştırıldı. Çalışmamıza kalp yetersizliği ve düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF<40%) ile yatırılan 30 hasta dahil edildi. Hastalardan rastgele seçilen on beşine (Grup I) 3 gün süreyle her gün 8 saatlik infüzyon şeklinde GİK solüsyonu (%20'lük 500 ml glukoz içinde 20 Ü insülin, 60 mEq KCl) verildi. Kontrol grubu (Grup II) olarak alınan diğer on beş hastaya konvansiyonel tedaviye ek olarak yine aynı süre ve dozda %0.9'lük NaCl infüzyonu uygulandı. Hastaların tümünden çalışma başlangıcı ve sonunda P dalga dispersiyonu için 12 derivasyonlu elektrokardiografi kaydı alındı. Grup I hastalar ile Grup II hastalar arasındaki P dalga dispersiyonu çalışma öncesinde sırasıyla (19.4±7.5 ve 19±6.3) (p>0.05) hesaplandı. Grup I'de GİK infüzyonu sonrasında ölçülen P dalga dispersiyonu 13±6.5 hesaplandı. Grup II'de ise verilen %0.9 NaCl solüsyonu sonrasında P dalga dispersiyonu 20.4±6.4 olarak hesaplandı. Her iki grubun çalışma sonrası hesaplanan P dalga dispersiyonunda önemli istatistiksel fark bulundu (p=0.001) ve GİK alan grupta P dalga dispersiyonu önemli ölçüde kısılmaktaydı. Çalışmamıza göre GİK infüzyonu alan hastalarda AF'nin prediktör olan P dalga dispersiyonunun kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldığı gösterildi.

Anahtar kelimeler: Glukoz-insülin-potasyum; kalp yetersizliği; P dalga dispersiyonu

Abstract

Atrial fibrillation (AF) has adverse effects on the disease prognosis and the functional capacity during heart failure. P wave dispersion has been considered as one of the most important parameters predicting the development of AF. It is known that glucose-insulin-potassium (GIK) infusion has favorable metabolic and hemodynamic effects. The aim of our study is to investigate the effects of GIK infusion on P wave dispersion in patients with heart failure. In our study, 30 patients with the diagnosis of heart failure and a low left ventricular ejection fraction (EF<40%) were included. Fifteen patients randomized to GIK solution (20 U insulin and 60 mEq KCl in 20% 500 ml dextrose solution) in 8 hours for consecutive 3 days (Group I) and other 15 patients were randomized to isotonic NaCl solution in addition to the conventional therapy (Group II, control). Twelve-lead electrocardiography were recorded in all patients to detect the P wave dispersion. P wave dispersion was calculated between the Group I and Group II patients before the study respectively (19.4±7.5 and 19±6.3) (p>0.05). In Group I, P wave dispersion measured after GIK infusion was 13 ± 6.5. In group II, P wave dispersion measured after 0.9% NaCl solution infusion were 20.4±6.4. P wave dispersion was found significantly lower in patients administrated GIK infusion (p=0.001). According to the present study, we showed that the P wave dispersion which predicts AF was significantly lower in the patients treated with GIK than in the control group.

Keywords: Glucose-insulin-potassium; heart failure; P wave dispersion

Giriş

Kalp yetmezliği, tedavisinde sağlanan gelişmeler rağmen, yüksek mortalite ve morbiditesi nedeni ile önemli bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir. Hastalığın prognozunu olumsuz etkileyen durumlardan biri de aritmilerdir. Kalp yetmezlikli hastalarda atriyal fibrilasyon (AF) en sık izlenen aritmidir ve varlığı mortaliteyi iki kat arttırmaktadır. AF, atriyumun dilatasyonu, atriyal miyofibrillerin geometrisinin değişmesi ve fibrozisine bağlı olarak gelişmekte, yeniden sinus ritmi sağlanmadığı takdirde ise hastanın temel ritmi olarak kalmaktadır (1).

Yüzele elektrokardiografisindeki P dalga dispersiyonu atrial refrakterlikteki heterojenitenin bir ölçüsüdür ve

uzaması intraatriyal ve interatriyal nonuniform iletimi göstermektedir (2). P dalga dispersiyonundaki uzamanın, AF gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (3).

Kalp yetmezliği hastalarında glukoz-insülin-potasyum (GİK) solüsyonu sol ventrikül dolum basınçlarının azalmasına, koroner akımın artmasına, metabolik disfonksiyonun düzelmesine ve elektriksel stabiliteye neden olmaktadır (4). Bu olumlu etkileri ile miyokard enfarktüsü hastaların değerlendirildiği çalışmalarda, GİK solüsyonunun mortaliteyi ve ventriküler aritmileri azalttığı görülmüştür (5). Çalışmamızda kalp yetmezlikli hastalara verilen GİK solüsyonunun P dalga dispersiyonu üzerine etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

İletişim/Correspondence to: Süleyman Ercan, Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep, TÜRKİYE

Tel: + 90 342 3606060 / 76286 sleymanercan@yahoo.com

Geliş Tarihi: 02.04.2012 **Kabul Tarihi:** 28.04.2012

Received: 02.04.2012 **Accepted:** 28.04.2012

DOI: 10.5455/GMJ-30-2012-91

www.gantep.edu.tr/~tipdergi

ISSN 1300-0888

Gereç ve Yöntemler

Çalışmamıza Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniği'ne başvuran, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu düşük (EF<%40) kalp yetmezlikli otuz hasta dahil edildi. Hastaların klinik ve demografik verileri kaydedildi, kan tetkiklerinden rutin biyokimya değerleri çalışma öncesi ve sonrası alındı. Efor kapasiteleri New York Kalp Cemiyeti'nin (NYHA) kalp yetmezliği sınıflamasına göre belirlendi ve ekokardiyografi bulguları ile elektrokardiyografi (EKG) kayıtları alındı. Hastalar yaş, cinsiyet, kalp yetmezliği etyolojisi, ve aldığı medikal tedaviler açısından arasında fark olmayacak şekilde 15'er kişilik iki gruba ayrıldı. Grup I'e 3 gün süreyle her gün 8 saatlik infüzyon şeklinde GİK solüsyonu (%20'lik 500 ml dekstroza içinde 20 Ü insülin ve 60 mEq KCl) verildi. Grup II'ye de (kontrol grubu) aynı sürede %0.9'lık 500 ml NaCl infüzyonu uygulandı. Çalışmaya diyabeti, böbrek yetmezliği, akut koroner sendrom, ileri kalp kapak hastalığı, hiperpotasemisi ve istirahat EKG'sinde ileti defekti olanlar ile atriyal fibrilasyon öyküsü olanlar alınmadı. Çalışma için yerel etik kurul onayı alınmıştır.

Elektrokardiyografi

Hastalardan çalışma başlangıcı ve sonunda P dalga dispersiyonu değerlendirmesi için EKG kaydı alındı. On iki derivasyonlu yüzey elektrokardiyogramı, Schiller markalı EKG cihazı kullanılarak elde edildi. Elektrokardiyogramlar kayıt hızı 50 mm/sn ve 1 mV/cm amplitüd standardizasyonunda kaydedildi. Hata payını azaltmak için ölçümler cetvel ve büyüteç kullanılarak yapıldı. P dalga başlangıcı olarak P dalgasının ilk defleksiyonun izoelektrik hattan ayrılışı, sonu olarak da izoelektrik hat ile tekrar kesiştiği nokta kabul edildi. P dalga dispersiyonu 12 derivasyonda en uzun ve en kısa P dalga süreleri arasındaki fark olarak hesaplandı.

Ekokardiyografi

Tüm hastaların transtorasik ekokardiyografisinde 2-D, M mod, anlık ve sürekli doppler inceleme yapıldı. İncelemeler Vivid 7 Dimension (GE Vingmed Ultrasound AS N-3190 Horten, Norway) ekokardiyografi cihazı ile 2,5 MHz'lik transdüser kullanılarak yapıldı. Ejeksiyon fraksiyonu tespiti için Simpson yöntemi kullanıldı.

Standart medikal tedavinin kullanılması

Daha önce β bloker, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, diüretik, statin, digoksin tedavi alanlarda doz ayarlaması yapıldı, almayanların ise tedavilerine eklendi. Standart tedaviye rağmen semptomatik olanlarda dobutamin eklendi. β blokeri tolere eden hastalara metoprolol süksinat (Beloc Zok, AstraZeneca) maksimum 100 mg/gün verildi. ACE inhibitörü olarak ramipril (Delix, Sanofi Aventis) maksimum 10 mg/gün olarak verildi. Furosemid (Lasix, Aventis Farma) 40-160 mg/gün hastaların klinik diüretik ihtiyacına göre verildi. Statin, etiyolojide koroner arter hastalığı olanlara atorvastatin (Lipitor, Pfizer) 20 mg/gün olarak eklendi.

İstatistiksel analiz

Bulgular için SPSS 11.0 kullanılarak gerekli istatistiksel analizler yapıldı. p<0.05 olması anlamlı olarak kabul edildi. Cinsiyet gibi iki değerli değişkenler ve oranların karşılaştırılması için Ki-kare testi kullanıldı. Ölçülen değişkenlerin normal dağıldığı varsayılarak gruplar arasındaki farkı değerlendirmek için Student t-testi, çoklu karşılaştırmalar için tek yönlü ANOVA kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için ise Sperman'ın bağıntı analizi yapıldı.

Sonuçlar

Çalışmaya alınan 30 hastanın 19'u erkek, 11'i kadındı. Her iki grup arasında yaş, cinsiyet, hipertansiyon öyküsü, koroner arter hastalığı varlığı ve aldığı standart medikal tedavi açısından anlamlı istatistiksel fark yoktu.

Her iki grup arasındaki serum K⁺ düzeylerinde fark yoktu (Grup I'de 4.42±0.4 mmol/l, Grup II'de 4.64±0.5 mmol/l), serum lipid profiline bakıldığında LDL ortalaması Grup I'de 104.2±32.1 mg/dl, Grup II'de 102.1±17.0 mg/dl, HDL ortalaması Grup I'de 37.4±5.9 mg/dl, Grup II'de 38.2±4.3 mg/dl olarak bulundu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmaya EF<%40 olan hastalar dahil edildi. Grup I'in EF ortalaması %34.3±6, Grup II'nin EF ortalaması %32.0±6 olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. Hastalar EF'si %30'un altında (ileri derecede bozulmuş) ve %30'un üzerinde olanlar (orta dereceli bozulma) olarak ikiye ayrıldıklarında da Grup I'deki 15 hastadan 3'ünün, Grup II'deki 15 hastanın 4'ünün EF'si %30'un altındaydı ve aralarında anlamlı fark yoktu.

Hemodinamik parametrelerin değerlendirilmesi

Her iki grubun çalışma öncesi ve sonrası kan basıncı ve kalp hızında anlamlı fark bulunmadı. Bulguların klinik ve demografik verileri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Efor kapasitelerinin değerlendirilmesi

Her iki grubun çalışma öncesi efor kapasiteleri arasında fark yoktu sırasıyla (3.4±0.48, 3.4±0.50). Çalışma sonrası efor kapasitelerindeki düzelmeler arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemekteydi (2.1±0.35, 2.3±0.45).

P dalga dispersiyonu

Grup I hastalar ile Grup II hastalar arasındaki P dalga dispersiyonu çalışma öncesinde sırasıyla (19.4±7.5 ve 19.0±6.3) (p>0.05) hesaplandı. Grup I'de GİK infüzyonu sonrasında ölçülen P dalga dispersiyonu 13±6.5 hesaplandı. Grup II'de ise verilen %0.9 NaCl solüsyonu sonrasında P dalga dispersiyonu 20.4±6.4 olarak hesaplandı. Her iki grubun çalışma sonrası hesaplanan P dalga dispersiyonunda önemli istatistiksel fark bulundu (p=0.001) ve GİK alan grupta P dalga dispersiyonu önemli ölçüde kısalmaktaydı (Tablo 2).

Tablo 1. Çalışmaya alınan grupların demografik ve klinik özellikleri.

	Grup I	Grup II	P değeri
Yaş	65.7±9	64.0±9	>0.05
Hipertansiyon	8	8	>0.05
KAH	8	7	>0.05
Sigara	5	4	>0.05
HDL (mg/dl)	37.4±5.9	38.2±4.3	>0.05
LDL (mg/dl)	104.2±32.1	102.1±17.0	>0.05
K (mmol/l)	4.42±0.4	4.64±0.5	>0.05
EF (%)	34.3±6	32.0±6	>0.05
KB sistolik (önce)	120.3±11.4	119.0±9.2	>0.05
KB sistolik (sonra)	118±12.7	118±4.9	>0.05
Nabız (atım/dak)			
(önce)	84±7	85±6	>0.05
Nabız (atım/dak)			
(sonra)	83±8	83±4	>0.05
β-Bloker alanlar	5	6	>0.05
ACE-I alanlar	13	14	>0.05
Statin alanlar	8	7	>0.05
Digoksin alanlar	3	4	>0.05

ACE-I: anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, EF: ejeksiyon fraksiyonu, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, K: potasyum, KAH: koroner arter hastalığı, KB: kan basıncı LDL: küçük dansiteli lipoprotein.

Tablo 2. Grup I ve Grup II'deki hastaların P dalga dispersiyonundaki değişimleri

	Grup I	Grup II	P değeri
P dalga dispersiyonu (önce)	19.4±7.5	19±6.3	P>0.05
P dalga dispersiyonu (sonra)	13±6.5	20.4±6.4	P=0.001

Tartışma

Kalp yetmezliği hastalarında AF prediktörü kabul edilen P dalga dispersiyonu üzerine GİK solüsyonunun etkisi çalışmamızda araştırıldı. Çalışmamızda kalp yetmezliğinde standart tedaviye eklenen GİK solüsyonunun P dalga dispersiyonunu çok ciddi ölçüde kısalttığı gösterilmiştir. GİK infüzyonunun bu olumlu etkileri hastaların sol ventrikül EF'lerinden ve efor kapasitelerinden bağımsızdır. Ayrıca GİK infüzyonu hastaların hemodinamik parametreleri üzerine de olumsuz bir etkiye sahip değildir.

Atriyal fibrilasyonun ortaya çıkışında en önemli mekanizma atriyal doku heterojenitesidir. Atriyum dokusunda heterojen uzamış refrakter periyot ve ileti hızları, tek taraflı blok oluşturabilen doku özellikleri AF gelişimini kolaylaştırmaktadır. On iki derivasyonlu EKG'de en uzun ve en kısa P dalgaları arasındaki fark olarak tanımladığımız P dalga dispersiyonu, intra ve interatriyal iletinin homojen olmayan, non-uniform yayılımının dolaylı bir göstergesidir (6). Araştırmalarda uzamış P dalga dispersiyonu ile AF gelişimi arasındaki ilişki gösterilmiş (7,8), uzamış P dalga dispersiyonunun AF gelişimini predikte etmede %83 duyarlılığa, %85 özgüllüğe sahip olduğu bildirilmiştir (2). Atriyumların elektrofizyolojik özelliklerini göstermede P dalga dispersiyonu ucuz ve basit bir yöntem olup, çalışmamız metabolik destek tedavisi ile P dalga dispersiyonunun

kalp yetmezlikli hastalarda kısaltılabileceğini göstermiştir. Her ne kadar çalışmamıza dahil edilen olguların uzun dönem takiplerinin olmayışı AF gelişimi sıklığını belirlemede önemli bir limitasyon olsa da, P dalga dispersiyonu kısalması veya uzaması ile AF oluşumu arasındaki kuvvetli deliller, P dalga dispersiyonu kısalmasının da kalp yetmezlikli hastalarda istenilen bir sonuç olduğunu göstermektedir (9).

Atriyal fibrilasyon, kalp yetmezliğinde mortalite ve morbiditenin önemli belirleyicilerinden biri olup yaklaşık bu grupta %45 gibi oldukça yüksek bir sıklıkla karşımıza çıkmaktadır (10,11). Atriyal fibrilasyon ve kalp yetmezliği arasındaki yakın ancak negatif ilişki özellikle bu grup hastalarda etkin tedavi yollarının araştırılmasına neden olmuş ve renin-anjiotensin-aldeosteron sistemi blokerleri, antiaritmikler, statinler ve radyofrekans ablasyon ile tedavide hızlı ilerlemeler kaydedilmiştir. Tüm bu ilerlemelerin yanında son zamanlarda kardiyometabolik destek kardiyak cerrahi, akut miyokard enfarktüsü ve kalp yetmezliği tedavilerinde, hemodinamik ve aritmik komplikasyonların kontrolünde gösterdiği olumlu sonuçlar nedeni ile ilgi odağı olmuştur. GİK metabolik destek olarak kullanılan basit, kolay ulaşılabılır ve etkin bir solüsyondur. GİK infüzyonunun DIGAMI (Diabetes Insulin-Glucose in Acute Myocardial Infarction) çalışması ile akut miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda olumlu etkileri gösterilmiştir (12). Kardiyak cerrahi sırasında uygulanan GİK solüsyonu postoperatif AF sıklığını azaltmış, hastanede kalış süresini kısaltmış ve yara iyileşmesini hızlandırmıştır (13). Van der Horst ve arkadaşları (14) miyokard enfarktüsü nedeni ile primer anjiyoplasti yapılan hastalarda GİK infüzyonu ile 30 günlük sağkalımda artış göstermişlerdir. Primer anjiyoplasti uygulanan küçük bir hasta grubunda yapılan başka bir çalışma, GİK infüzyonu ile miyokard perfüzyonunun arttığını ve sol ventrikül remodeling'inde azalma olduğunu göstermiştir (15). Yakın zamanlı bir meta analizde KAH hastalarında kardiyak cerrahi öncesi uygulanan GİK solüsyonunun özellikle diyabetiklerde postoperatif AF gelişimini azaltabileceği bildirilmiştir (16). Parsonage ve arkadaşları (17) kalp yetmezlikli hastalarında insülin infüzyonu ile iskelet kaslarına olan kan akımının ve kardiyak output'un arttığını göstermişlerdir. Çalışmalarında GİK'in bozulmuş sol ventrikül fonksiyonları üzerindeki olumlu etkisi iki temel mekanizma ile gerçekleşmektedir. Öncelikle insülin miyokardiyal Na-K-ATPaz'ı stimüle etmekte, potasyum alımını arttırmakta, hücre membranlarını stabilize etmekte ve bu artmış kontraktilite ve stroke volüm ile azalmış aritmi sıklığına neden olmaktadır. İkinci olarak insüline bağlı miyokardiyal glukoz alımının stimülasyonu hücre içi ATP konsantrasyonu artışı ile sonlanmakta, böylelikle membran fonksiyonları, sodyum ve kalsiyum hemaostazisi için gerekli enerji sağlanabilmektedir (18). Ayrıca ATP duyarlı K⁺ kanallarının, glikolizdeki azalmaya bağlı olarak inaktif olacağı ve atriyal refrakter periyodu kısaltacağı, yüksek glukoz düzeyinin ise hücre içi yeterli ATP konsantrasyonunu yeniden sağlayarak atriyal dokudaki refrakter periyodu uzatacağı ileri sürülmektedir (19). Ingemansson ve ark. (20)

çalışmasında özellikle GİK solüsyonu ile verilen $MgSO_4$ 'ün metabolik etki yanında sitoplazmik kalsiyum iyon dengesi üzerine olumlu etki yaparak antiaritmik olabileceğini bildirmişlerdir. İskemi ve kalp yetmezliğinde artmış katekolamin düzeyleri de glukoz intoleransına ve hücre içi serbest yağ asidi (SYA) düzeylerinde artışa neden olmaktadır. Ancak bu artış hücre içi yüksek oksijen seviyelerini gerektirmekte, yeterli oksijen sunumu olmadığı takdirde yağ asitleri aritmilere neden olup, miyokard fonksiyonlarını deprese etmektedir. İnsülinin anti-SYA etkisi bu tablonun düzelmesini sağlayabilmektedir (21,22).

Çalışmamızda GİK infüzyonu uygulanan hastalarda P dalga dispersiyonu azalması düzelmiş hemodinamik parametreler ve doğrudan GİK'in antiaritmik etkilerine bağlı olabilir. Her ne kadar çalışmamızda her iki grup arasında kan basıncı ve nabız sayısı arasında anlamlı farklılık olmasa da, sağ atriyum basıncı, pulmoner kama basıncı monitörizasyonu invazif olarak yapılmadığından, GİK'e bağlı kardiyak output'taki ve diyastol sonu basınçlardaki değişiklikler gösterilememiştir. Ancak araştırmalar insüline bağlı periferik vazodilatasyon ve kontraktilitede artışın kardiyak output'ta artış ile sonlanacağını göstermiştir (23). GİK alan hasta grubumuzda artmış kardiyak output'un neden olacağı atriyal volüm ve basınçlarda düşme atriyum duvar gerçinliğini azaltıp miyokardiyal ileti özelliklerinin düzelmesine ve P dalga dispersiyonu azalmasına neden olmuş olabilir. GİK solüsyonunun atriyum miyokardında enerji metabolizması ve ATP duyarlı K^+ kanal aktivasyonu düzelterek antiaritmik etkide gösterebilir (19).

Çalışmanın limitasyonları

İnvaziv hemodinamik monitorizasyon yapılmaması, hastaların AF gelişimi açısından uzun dönem takiplerinin olmayışı ve hasta sayısının az olması çalışmamızın en önemli limitasyonlarıdır. GİK infüzyonunun en önemli sınırlayıcılığı kısa bir süre için uygulanabilmesi ve volüm yükü fazla olan hastalarda dikkat gerektirip etkinliğinin azalıyor olmasıdır.

Sonuç olarak; çalışmamıza göre hastaların hemodinamik parametrelerinde bozulmaya, kalp yetersizliğinin ağırlaşmasına ve mortalite artışına neden olan AF'nin bir prediktörü olan P dalga dispersiyonu, GİK solüsyonu ile azaltılmıştır. GİK solüsyonu özellikle koroner yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalarda kardiyometabolik destek tedavisi olarak göz önünde bulundurulabilir. Çalışmamız ileri çalışmalarla ile desteklenmelidir.

Kaynaklar

1. Zipes DP. The seventh annual Gordan K. Moe lecture. Atrial fibrillation: from cell to bedside. J Cardiovasc Electrophysiol 1997;8(8):927-38.
2. Perzanowski C, Ho AT, Jacobson AK. Increased P-wave dispersion predicts recurrent atrial fibrillation after cardioversion. J Electrocardiol 2005;38(1):43-6.
3. Li Z, Hertervig E, Carlson J, Johansson C, Olsson SB, Yuan S. Dispersion of refractoriness in patients with paroxysmal atrial fibrillation. Evaluation with simultaneous endocardial recordings from both atria. J Electrocardiol 2002;35(3):227-34.

4. Khoury VK, Haluska B, Prins J, Marwick TH. Effects of glucose-insulin-potassium infusion on chronic ischemic left ventricular dysfunction. Heart 2003;89(1):61-5.
5. Malmberg K, Ryden L, Efendic S. Randomised trial of insulin glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. J Am Coll Cardiol 1995;26(1):57-65.
6. Dilaveris PE, Gialafos EJ, Sideris SK, Theopistou AM, Andrikopoulos GK, Kyriakidis M, et al. Simple electrocardiographic markers for the prediction of paroxysmal idiopathic atrial fibrillation. Am Heart J 1998;135(5 Pt 1):733-8.
7. Tukek T, Akkaya V, Atilgan D, Demirel E, Ocuzan M, Guven O, et al. Effect of left atrial size and function on P-wave dispersion: a study in patients with paroxysmal atrial fibrillation. Clin Cardiol 2001;24(10):676-80.
8. Andrikopoulos GK, Dilaveris PE, Richter DJ, Gialafos EJ, Synetos AG, Gialafos JE. Increased variance of P-wave duration on the electrocardiogram distinguishes patients with idiopathic paroxysmal atrial fibrillation. Pacing Clin Electrophysiol 2000;23(7):1127-32.
9. Tsikouris JP, Kluger J, Song J, White CM. Changes in p-wave dispersion and p-wave duration after open heart surgery are associated with the peak incidence of atrial fibrillation. Heart Lung 2001;30(6):466-71.
10. Cleland JG, Swedberg K, Follath F, Komajda M, Cohen-Solal A, Aguilar JC, et al. The EuroHeart Failure survey programme—a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part I: patient characteristics and diagnosis. Eur Heart J 2003;24(5):442-63.
11. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf PA, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. Circulation 2003;107(23):2920-5.
12. Malmberg K, Ryden L, Hamsten A, Herlitz J, Waldenström A, Wedel H. Effects of insulin treatment on cause-specific one-year mortality and morbidity in diabetic patients with acute myocardial infarction: DIGAMI Study Group (Diabetes Insulin-glucose in Acute Myocardial Infarction). Eur Heart J 1996;17(9):1337-44.
13. Lazar HL, Chipkin SR, Fitzgerald CA, Bao Y, Cabral H, Apstein CS. Tight glycemic control in diabetic coronary artery bypass graft patients improves perioperative outcomes and decreases recurrent ischemia events. Circulation 2004;109(12):1497-502.
14. Van der Horst ICC, Zijlstra R, Van't Hof AWJ, Doggen CJM, de Boer M-J, Suryapranata H, et al. Glucose-insulin-potassium infusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: the Glucose-Insulin-Potassium Study: a randomized trial. J Am Coll Cardiol 2003;42(5):784-91.
15. Bucciarelli-Ducci C, Bianchi M, De Luca L, Battagliese A, Di Russo C, Proietti P, et al. Effects of glucose-insulin-potassium infusion on myocardial perfusion and left ventricular remodeling in patients treated with primary angioplasty for ST-elevation acute myocardial infarction. Am J Cardiol 2006;98(10):1349-53.
16. Rabi D, Clement F, McAlister F, Majumdar S, Sauve R, Johnson J, et al. Effect of perioperative glucose-insulin-potassium infusions on mortality and atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: a systematic review and meta-analysis. Can J Cardiol 2010;26(6):178-84.
17. Parsonage W, Hetmanski D, Cowley A. Beneficial haemodynamic effects of insulin in chronic heart failure. Heart 2001;85(5):508-13.
18. Xu KY, Zweier JL, Becker LC. Functional coupling between glycolysis and sarcoplasmic reticulum calcium transport. Circ Res 1995;77(1):88-97.
19. Ingemansson MP, Smideberg B, Olsson SB. Intravenous $MgSO_4$ alone and in combination with glucose, insulin and potassium (GIK) prolong the atrial cycle length in chronic atrial fibrillation. Europace 2000;2(2):106-14.
20. Ingemansson MP, Carlson J, Olsson SB. Modification of intrinsic AV-nodal properties by magnesium in combination with glucose, insulin, and potassium (GIK) during chronic atrial fibrillation. J Electrocardiol 1998;31(4):281-92.

21. Gal J, Smith A, Riedel B, Royston D.. Preservation and protection of myocardial function. J Cardiothorac Vasc Anesth 2000;14(3 Suppl 1):22-36.
22. Oliver M, Opie L. Effects of glucose and fatty acids on myocardial ischaemia and arrhythmias. Lancet 1994;343(8890):155-8.
23. Bergstra A, Svilaas T, van den Heuvel AFM, van der Horst ICC, Zijlstra F. Glucose-insulin-potassium infusion in acute myocardial infarction: a hemodynamic study. Am Heart J 2006;151(2):345-51.