

AKUT KORONER SENDROMDA DİYABETİN SERUM POTASYUM KONSANRASYONLARI İLE OLAN İLİŞKİSİ

(The Relation of Diabetes with Serum Potassium Concentrations in Acute Coronary Syndrome)

Makbule Ulusoy*, Yeliz Zıhlı**, Aylın Ayer*, Yeşim Gürkan*, Hikmet Feyizoğlu***, Namık Yiğit***,
Zekai Kuyubaşı****, Mesut Ayer*

Özet

Amaç: Akut koroner sendromlu vakaların serum potasyum konsantrasyonlarının diyabetik ve nondiyabetik hastalarda karşılaştırılması.

Yöntemler: Çalışmaya akut koroner sendrom tanısı ile koroner yoğun bakım ünitesinde tedavi olan toplam 377 olgu alındı. Hastalar göğüs ağrı süresi, diyabet varlığı ve daha önceden beta bloker, ACE inhibitörü kullanma öykülerine dayanarak sınıflandırıldılar.

Sonuç: Akut MI tanılı hastalarda diyabetik olmayanlarda potasyum konsantrasyonları >4,2 olan hastaların oranı %30,1, diyabetik hastalarda ise %40,3 olup aradaki fark anlamlı bulunmamıştır ($\chi^2=2,32$; $p=0,128$). USAP tanılı hastalarda ise bu oran diyabetik olmayan hastalarda %25,7, diyabetik hastalarda %60,0 olup aradaki fark anlamlı bulunmuştur ($\chi^2=6,70$; $p=0,010$). Diyabetik hastalarda potasyum ile kan şekeri ve kreatinin arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır ($r=0,507$; $p=0,0005$, $r=0,435$; $p=0,0005$).

Anahtar kelimeler: Akut koroner sendrom, diyabet, potasyum

Summary

Objectives: To compare the serum potassium concentrations at acute coronary syndromes within diabetic and non-diabetic patients.

Methods: 377 patients taken in coronary care units with acute coronary syndrome were logged in the trial. Patients were stratified by duration of chest pain, diabetic status, and pretreatment with beta blockers and ACE inhibitors.

Results: In acute myocardial infarction the percentage of the nondiabetic patients whose serum potassium concentration >4.2 is %30.1, the percentage of diabetic patients is %40.3 and there is no significant differences within each group ($\chi^2=2.32$; $p=0.128$). But in USAP this percentage in nondiabetic patients is %25.7, in diabetic patients is %60.0 and the difference between each group is significantly different ($\chi^2=6.70$; $p=0.010$). In diabetic patients there is positive correlation between potassium with glucose concentration and creatinin ($r=0.507$; $p=0.0005$, $r=0.435$; $p=0.0005$).

Key words: Acute coronary syndrome, diabetes, potassium

* SB. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Dahiliye Kliniği, Uzman Doktor

** SB. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Dahiliye Kliniği, Asistan Doktor

*** SB. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Dahiliye Kliniği, Klinik Şef Yardımcısı

**** SB. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Dahiliye Kliniği, Klinik Şefi

GİRİŞ

Akut koroner sendrom tanısı ile prezente olan hastalar sıklıkla hipokalemi (1-3) ki bu durum sıklıkla letal ventriküler aritmileri artırabilir (4-6). Adrenerjik aktivasyonun membran bağımlı Na-K ATPaz 'ı aktive ederek potasyumu hücre içine çektiği ve akut faz cevabı olarak hipokaleminin geliştiği düşünülmektedir (7-9). Deneysel olarak gönüllülerde yapılan çalışmalarda fizyolojik dozlarda adrenalin infüzyonu ile hipokalemi uyandırılmış, ancak isoproterenol ile uyarılmamıştır (10-11). Spesifik beta 2 antagonistler ile hipokalemi önlenmektedir (12).

Akut koroner sendromlu vakalarda adrenerjik aktivasyonla artan serum glukozuna bağlı reaktif hiperinsülinemi hipokaleminin bir diğer potansiyel mekanizmasıdır (13). Sonuçta, insülin etkisi ile kas ve karaciğer tarafından potasyumun hücre içine alınması sonucunda farmakolojik dozlarda insülin serum potasyum konsantrasyonlarını azaltır (14-15). Buna karşın diyabetik ve diyabetik olmayan hastalardaki dolaşan insülin konsantrasyonlarındaki fizyolojik değişiklikler potasyum üzerinde çok az etkiye sahiptir (16-17). Ancak Brown ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada serum potasyum konsantrasyonları, serum insülin düzeyinde azalmayla eş zamanlı uygulanan adrenerjik infüzyona yanıt olarak azalmıştır. İnsülin düzeyi ancak potasyum konsantrasyonlarının toparladığı dönemde adrenalin infüzyonu kesildikten sonra artmıştır (10). Eğer hipokalemi akut koroner sendromlu hastalarda ön planda adrenerjik mekanizmalarla geliyorsa, diyabetik hastalarda otonom nöropatiye bağlı sempatik sinir sistemi disfonksiyonunun yaygın prevalansına bağlı olarak bu etkinin daha zayıf olması beklenir (18-22). Bu çalışmada akut koroner sendromlu hastalarda diyabetin serum potasyum konsantrasyonları üzerine etkisini diyabetik olmayan hastalarla karşılaştırdık.

YÖNTEMLER

Hasta popülasyonu: Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi koroner yoğun bakım ünitesine Eylül 2005-Mart 2006 tarihleri arasında akut koroner sendrom tanısı ile interne edilen 377 hasta retros-

pektif olarak incelendi. 236 (%62,8) hastada çıkış tanısı şu kriterlerin ikisinden birine dayanarak akut Q dalgalı miyokard infarktüsü (MI) idi: (a) en az 30 dk süren göğüs ağrısı; (b) en az bir standart derivasyonda $\geq 0,1$ mV ST elevasyonu yada en az iki veya daha fazla komşu göğüs derivasyonlarında $\geq 0,2$ mV ST elevasyonu; (c) kreatin kinaz ≥ 400 IU/l (referans üst sınır 200IU/l). Toplam 55 (%14,6) hasta ardışık ST-T dalga değişiklikleri (Q dalgası olmaksızın ST segenti depresyonu ve T dalga inversiyonu) ve enzim değişiklikleri ile akut nonQ MI tanısı aldı. Braunwald class 3B kriterleri olan nonkardiak nedenlere bağlanamayan ve MI kriterlerini doldurmayan istirahat göğüs ağrısı tarifleyen 85 (%22,6) hasta unstable ajına pectoris (USAP) tanısı ile taburcu edildi. Klas A (unstable semptomları koroner arter hastalığından çok ağır anemi, aritmiler, sol ventrikül hipertrofisi gibi diğer bozukluklara bağlanabilir) ve klas C (akut infarktüsün iki haftasındaki unstable semptom varlığı) kriterlerine sahip olan hastalar çalışmaya alınmadı.

İstatistiksel analiz: Verilerin değerlendirilmesinde SPSS for Windows 10.0 istatistik programı kullanıldı. Karşılaştırmalarda Mann Withney U, Kruskal Wallis, Wilcoxon testi ve Pearson korelasyon testleri kullanıldı. $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Akut koroner sendromlu 377 hastanın 236'sının (%62,8) çıkış tanısı akut Q dalgalı MI, 55'nin (%14,6) akut non Q MI ve 85'nin (%22,6) USAP'dir. Ki-Kare analizi ile bakıldığında gruplar arasında cinsiyet ve hipertansiyon dağılımı farklı değildir ($\chi^2=4,24$; $p=0,120$, (2:2,31; $p=0,315$), diyabet sıklığı açısından homojendir ($\chi^2=0,95$; $p=0,623$) (Tablo 1).

Gruplarda daha önceden beta bloker, diüretik ve ACE inhibitörü kullanma dağılımı farklı değildir ($\chi^2=3,96$; $p=0,138$, $\chi^2=0,86$; $p=0,651$, $\chi^2=4,53$; $p=0,104$). Ancak statin ve ASA kullanma dağılımı farklılık göstermektedir ($\chi^2=15,28$; $p=0,0005$, $\chi^2=13,77$; $p=0,001$), USAP grubunda statin ve ASA kullananlar daha çoktur (%18,8, %32,9).

Tablo 1. AKS de DM tanısı olan ve olmayan hastaların dağılımı

TANI		DM		Toplam
		0	1	
akut Q		184 78,0%	52 22,0%	236 100,0%
	akut nonQ	45 81,8%	10 18,2%	55 100,0%
USAP		70 82,4%	15 17,6%	85 100,0%
toplam		299 79,5%	77 20,5%	376 100,0%

ANOVA ile değerlendirildiğinde akut nonQ MI grubunun yaş ortalaması akut Q MI grubundan büyüktür (sırası ile 63,40 ve 58,51; $p=0,026$). İstatistiksel olarak anlamlı fark olmasına rağmen yaş ortalamaları farkı klinik açıdan anlamlı değildir (Tablo 2).

Tablo 2. YAŞ

TANI	ort.	ss	ortanca	N
akut Q	58,51	12,95	60,00	236
akut nonQ	63,40	11,69	64,00	55
USAP	59,79	12,15	61,00	85
Toplam	59,52	12,68	61,00	376

Gruplarda sigara içme dağılımı farklı değildir ($\chi^2=1,73$; $p=0,421$).

Ancak gruplarda içilen sigara miktarı farklılık göstermektedir ($\chi^2=6,92$; $p=0,031$) akut non Q MI grubunda yirmiden çok sigara içenlerin daha çok olduğu (%82) görülmektedir.

Üç tanı grubunda da adrenajik stres markerları olan kan şekeri, kalp hızı, sistolik ve diyastolik kan basıncı arasında fark bulunmamaktadır ($F=2,69$; $p=0,069$, $F=0,78$; $p=0,458$, $F=0,98$; $p=0,375$, $F=0,79$; $p=0,455$). Ancak pik kreatin kinaz(ck) ve kreatin kinaz -mb(ck-mb) ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır, en yüksek akut Q MI grubunda iken en düşük USAP grubundadır. (akut Q MI-akut nonQ MI; $p=0,0005$, akut Q MI-USAP; $p=0,0005$, akut nonQ MI-

USAP; $p=0,0005$). Potasyum ortalamaları arasında fark bulunmamaktadır ($F=0,99$; $p=0,374$), kreatinin ortalamaları arasında ise anlamlı fark bulunmaktadır ($F=4,03$; $p=0,019$). Akut nonQ MI grubunda USAP grubuna göre daha yüksek kreatinin değerleri gözlenmektedir ($p=0,014$). (Tablo3)

Tüm popülasyon değerlendirildiğinde diyabet tanısı olmayanlarda yüksek potasyum değerlerine sahip olan hasta oranı %29,1, diyabet tanısı olanlarda ise %44,2 olup, aradaki fark anlamlı bulunmuştur ($\chi^2=6,36$; $p=0,012$). Diyabetik hastaların potasyum değerleri daha yüksek seyretmektedir (Tablo 4).

Akut MI tanılı hastalarda diyabetik olmayanlarda potasyum konsantrasyonları >4,2 olan hastaların oranı %30,1, diyabetik hastalarda ise %40,3 olup aradaki fark anlamlı bulunmamıştır ($\chi^2=2,32$; $p=0,128$) (tablo 5). USAP tanılı hastalarda ise bu oran diyabetik olmayan hastalarda %25,7, diyabetik hastalarda %60,0 olup aradaki fark anlamlı bulunmuştur ($\chi^2=6,70$; $p=0,010$) (tablo 6).

Akut MI ve USAP grubuna dahil olan, yüksek serum potasyum konsantrasyonlarına sahip olan hastalarda önceden ACE inhibitörü kullanımının potasyum değerleri üzerine etkisi saptanmamıştır.

($\chi^2=1,028$; $p=0,311$, $\chi^2=1,207$; $p=0,272$)

Akut MI ve USAP grubuna dahil olan, yüksek serum potasyum konsantrasyonlarına sahip olan hastalarda, önceden diüretik kullanımının potasyum değerleri üzerine etkisi saptanmamıştır. ($\chi^2=0,209$; $p=0,647$, $\chi^2=0,433$; $p=0,511$)

Akut MI ve USAP grubuna dahil olan, yüksek serum potasyum konsantrasyonlarına sahip olan hastalarda, önceden beta bloker kullanımının potasyum değerleri üzerine etkisi saptanmamıştır ($\chi^2=0,073$; $p=0,787$, $\chi^2=0,054$; $p=0,816$)

Tüm popülasyonda serum potasyum konsantrasyonları kreatinin, pik ck, ağrı süresi ve yaş ile korele edildiğinde yalnız potasyum ile yaş arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0,184$; $p=0,0005$).

Tüm hasta popülasyonunda serum potasyum konsantrasyonu ile açlık kan şekeri arasında pozitif ($r=0,224$; $p=0,0005$), sistolik kan basıncı arasında

Tablo 3. Adrenerjik stres markerlarının AKS ile olan ilişkisi

TANI		AKS	POTASYUM	kreatinin	PIKCK	PIKCKMB
akut Q	ortanca	167,40	4,085	1,088	1907,38	207,21
	ss	91,24	,537	,402	1408,84	171,10
	N	236	236	236	236	236
akut nonQ	ortanca	157,58	3,998	1,229	992,20	102,35
	ss	85,71	,661	,512	801,91	88,08
	N	55	55	55	55	55
USAP	ortanca	142,07	4,134	1,032	130,51	16,00
	ss	73,85	,556	,337	85,30	10,50
	N	85	85	85	85	85
Toplam	ortanca	160,24	4,083	1,096	1371,82	148,65
	ss	87,20	,561	,410	1374,40	161,09
	N	376	376	376	376	376

Tablo 4. Potasyum düzeyinin diyabet varlığı ile olan ilişkisi

		POTASYUM		Toplam
		<=4,2	>4,2	
DM	0	212 70,9%	87 29,1%	299 100,0%
	1	43 55,8%	34 44,2%	77 100,0%
Toplam		255 67,8%	121 32,2%	376 100,0%

ise negatif korelasyon bulunmaktadır ($r=-0,108$; $p=0,036$).

Diyabetik hastalarda potasyum ile kan şekeri ve kreatinin arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır ($r=0,507$; $p=0,0005$; $r=0,435$; $p=0,0005$).

TARTIŞMA

Akut koroner sendromlu olgularda adrenerjik strese bağlı serum potasyum konsantrasyonlarının düştüğü bilinmektedir (1-3). Çalışmamızda diyabetik hastalarda serum potasyum konsantrasyonları daha yüksek saptandı ve bu durum diyabetik hastalarda gelişen sempatik sinir sistemi disfonksiyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Diyabetik hastalarda akut koroner sendromda, serum potasyum konsantrasyonlarında artışı gösteren kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Ancak insülinin potasyum homeostazisindeki rolü ile ilişkili olarak (28) hiper-

Tablo 5. Akut MI grubunda potasyum düzeyinin diyabet varlığı ile olan ilişkisi

		POTASYUM		Toplam
		<=4,2	>4,2	
DM	0	160 69,9%	69 30,1%	299 100,0%
	1	37 59,7%	25 40,3%	62 100,0%
Toplam		197 67,7%	94 32,3%	291 100,0%

Tablo 6. USAP grubunda potasyum düzeyinin diyabet varlığı ile olan ilişkisi

		POTASYUM		Toplam
		<=4,2	>4,2	
DM	0	52 74,3%	18 25,7%	70 100,0%
	1	6 40,0%	9 60,0%	15 100,0%
Toplam		58 68,2%	27 31,8%	85 100,0%

kalemi diyabet kliniklerinde sık rastlanılan bir bulgudur (27). İnsülin direnci intrasellüler iyon akımını zayıflatarak diyabetik hastalarda serum potasyum konsantrasyonlarındaki düşüşü önleyebilir, ancak Brown ve ark. nın yaptığı deneysel bir çalışmada bulgular adrenerjik aktivasyonla serum po-

tasyumunda meydana gelen değişikliklere insülinin katılmadığını desteklemektedir (10).

Çalışmamızın bir başka bulgusu olan USAP tanımlı diyabetik hastalarda gözlenen potasyum konsantrasyonlarındaki yükseklik MI tanılı hastalarda gözlenmemektedir. Bu durum koroner olaylarda adrenerjik cevabın miyokardial hasarın genişliği ile olan ilişkisini yansıtmaktadır. Adrenerjik stres akut MI de daha fazla olup diyabetin serum potasyum konsantrasyonları üzerine etkisini zayıflatmaktadır. Adrenerjik sistem aktivasyonunun serum potasyum konsantrasyonlarındaki etkisini destekleyen bir başka bulgu ise diyabetik olmayan hastalarda serum potasyum konsantrasyonları ile adrenerjik stres göstergeleri olan, akut faz kan şekeri, kalp hızı, miyokardial hasarın enzimatik markerları arasındaki negatif korelasyondur (24,29). Bu korelasyon sadece diyabetik olmayan hastalarda görülmüştür.

Diyabetik otonom nöropati ile kötü prognoz ve ani ölüm arası ilişki kanıtlanmıştır (30,31); QT intervalinde uzama, var olan iskeminin kötüleştirilmesi, sempatik sistemin yönlendirdiği miyokardial kan akımının bozulması olası sorumlu mekanizmalardır (32-35). Ancak bizim bulgumuz olan USAP tanımlı diyabetik hastalardaki hiperkalemi erken faz ventriküler aritmilere karşı koruyucu olabilir. Diyabet ciddi koroner arter hastalığı ile ilişkili olmasına rağmen ventriküler aritmileri arttırdığına yönelik data yoktur (36-39).

Bir diğer bulgumuz ise regüle olmayan diyabetik hastalarda yüksek seyreden kan şekerlerinin insülin direnci ve otonom nöropati zemininde daha yüksek serum potasyum konsantrasyonlarına neden olduğu yönündedir. Ayrıca çalışmamızda diyabetik nefropati zemininde yüksek kreatinin değerlerine sahip olan hastalarda serum potasyum konsantrasyonları yüksek bulunmuştur. Tüm popülasyonda yaş ile potasyum arasında tespit ettiğimiz pozitif korelasyonun yaş ile ilişkili olarak glomerüller filtrasyon hızındaki azalma sonucunda geliştiği düşünülmektedir.

Göğüs ağrısı şikayetinin başlangıcının erken saatlerinde adrenerjik strese bağlı olduğu düşünülen potasyum konsantrasyonlarındaki düşüş iyi bilinmemekte olup (1-3), bizim çalışmamızda ağrı süresi

ile potasyum arasında ilişki bulunmamıştır. Çalışmamızın başlıca kısıtlılıkları diyabetik hastaların Tip I ve II alt gruplarının belirlenmemiş olması ve insülin, oral antidiyabetik veya her iki tedaviyi alıp almadıklarına göre sınıflandırılmamış olmasıdır.

SONUÇ

USAP tanımlı diyabetik hastalarda gözlenen potasyum konsantrasyonlarındaki yükseklik MI tanımlı diyabetik hastalarda gözlenmedi. USAP grubunda bu durum diyabetik hastalarda gözlenen sempatik sinir sistemi disfonksiyonu ve reaktif insülin eksikliğine bağlı iken, akut MI tanılı hastalardaki aşırı adrenerjik sistem aktivasyonu potasyum düşüşünü engellemektedir. Serum potasyum konsantrasyonları üzerine daha önceden beta bloker, ACE inhibitörü ve diüretik tedavi kullanımının etkisi saptanmadı. Diyabetik hastalarda potasyum değerleri daha yüksek seyretti.

Diyabetik hastalarda potasyum ile kan şekeri ve kreatinin arasında pozitif korelasyon bulundu. Tüm popülasyonda yaş ile potasyum arasında pozitif korelasyon gözlemlendi.

KAYNAKLAR

1. Madias JE, Shah B, Chintalapally G, et al. Admission serum potassium in patients with acute myocardial infarction: its correlates and value as a determinant of in-hospital outcome. *Chest* 2000;118:904-13.
2. Podger JC, Simpson E, Rolton HA, et al. The hypokalaemia of acute myocardial infarction. *Ann Clin Biochem* 1986;23:204-5.
3. Herlitz J, Hjalmarson A, Bengtson A. Occurrence of hypokalaemia in suspected acute myocardial infarction and its relation to clinical history and clinical course. *Clin Cardiol* 1988;11:678-82.
4. Kafka H, Langevin L, Armstrong PW. Serum magnesium and potassium in acute myocardial infarction: influence on ventricular arrhythmias. *Arch Intern Med* 1987;147:465-9.
5. Nordrehaug JE, Johannessen KA, Von Der Lippe G. Serum potassium concentration as a risk factor of ventricular arrhythmias early in acute myocardial infarction. *Circulation* 1985;71:645-9.
6. Sayer JW, Archbold RA, Wilkinson P, et al. Prognostic implications of ventricular fibrillation in acute myocardial infarction: new strategies required for further mortality reduction. *Heart* 2000;84:258-61.
7. Valeri C, Thomas M, Shillingford J. free noradrenaline and adrenaline excretion in relation to clinical syndromes

following myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1967;20:605-17.

8. Jewitt DE, Mercer CJ, Reid D, et al. Free noradrenaline and adrenaline excretion in relation to the development of cardiac arrhythmias and heart failure in patients with acute myocardial infarction. *Lancet* 1969;i:635-41.

9. Karlsberg RP, Cryer PE, Roberts R. Serial plasma catecholamine response early in the course of clinical acute myocardial infarction: relationship to infarct extent and mortality. *Am Heart J* 1981;102:24-9.

10. Brown MJ, Brown DC, Murphy MB. Hypokalaemia from beta-2-receptor stimulation by circulating epinephrine. *N Engl J Med* 1983;309:1414-9.

11. Struthers AD, Reid JL, Whitesmith R, et al. The effects of cardioselective and non-selective beta-adrenoceptor blockade on the hypokalaemic and cardiovascular responses to adrenomedullary hormones in man. *Clin Sci* 1983;65:143-7.

12. Clausen T, Flatman JA. Beta-2-adrenoceptors mediate the stimulating effect of adrenaline on active electrogenic Na-K transport in rat soleus muscle. *Br J Pharmacol* 1980;68:749-55.

13. Clutter WE, Bier DM, Shah SD, et al. Epinephrine plasma metabolic clearance rates and physiologic thresholds for metabolic and hemodynamic actions in man. *J Clin Invest* 1980;66:94-101.

14. Zierler KL. Hyperpolarization of muscle by insulin in a glucose-free environment. *Am J Physiol* 1959;197:524-6.

15. Burton SD, Mondon CE, Ishida T. Dissociation of potassium and glucose efflux in isolated perfused rat liver. *Am J Physiol* 1967;212:261-6.

16. Guerra SMO, Kitabchi AE. Comparison of the effectiveness of various routes of insulin injection: insulin levels and glucose response in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1976;42:869-74.

17. Schade DS, Eaton RP. Dose response to insulin in man: differential effects on glucose and ketone body regulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1977;44:1038-53.

18. O'Brien IAD, O'Hare JP, Lewin IG, et al. The prevalence of autonomic neuropathy in insulin-dependent diabetes mellitus: a controlled study based on heart rate variability. *Q J Med* 1986;61:957-67.

19. Töyry JP, Niskanen LK, Mäntysaari MJ, et al. Occurrence, predictors, and clinical significance of autonomic neuropathy in NIDDM: ten-year follow-up from the diagnosis. *Diabetes* 1996;45:308-15.

20. Allman KC, Stevens MJ, Wieland DM, et al. Noninvasive assessment of cardiac diabetic neuropathy by carbon-11 hydroxyephedrine and positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1425-32.

21. Kreiner G, Wolzt M, Fasching P, et al. Myocardial m-[123I]iodobenzylguanidine scintigraphy for the assessment of adrenergic cardiac innervation in patients with IDDM: comparison with cardiovascular reflex tests and relationship to left ventricular function. *Diabetes* 1995;44:543-9.

22. Stevens MJ, Raffel DM, Allman KC, et al. Cardiac sympathetic dysinnervation in diabetes: implications for enhanced cardiovascular risk. *Circulation* 1998;98:961-8.

23. Brunwald E. Unstable angina: a classification. *Circulation* 1989;80:410-4.

24. Karlsberg RP, Cryer PE, Roberts R. Serial plasma catecholamine response early in the course of clinical acute myocardial infarction: relationship to infarct extent and mortality. *Am Heart J* 1981;102:24-9.

25. Mueller HS, Ayres SM. Propranolol decreases sympathetic nervous activity reflected by plasma catecholamines during evolution of myocardial infarction in man. *J Clin Invest* 1980;65:338-46.

26. Nordrehaug JE, Johannessen K-A, Von Der Lippe G, et al. Effect of timolol on changes in serum potassium concentration during acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1985;53:388-93.

27. Janman PR, Kehley AM, Mather HM. Hyperkalaemia in diabetes: prevalence and associations. *Postgrad Med J* 1995;71:551-2.

28. Cox M, Sterns RH, Singer I. The defense against hyperkalemia: the roles of insulin and aldosterone. *N Engl J Med* 1978;299:525-32.

29. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, et al. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000;355:773-8.

30. Rathmann W, Ziegler D, Jahnke M, et al. Mortality in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabet Med* 1993;10:820-4.

31. Weston PJ, Gill GV. Is undetected autonomic dysfunction responsible for sudden death in type 1 diabetes mellitus? The 'dead in bed' syndrome revisited. *Diabet Med* 1999;16:626-31.

32. Ewing DJ, Boland O, Neilson JMM, et al. Autonomic neuropathy, QT lengthening, and unexpected deaths in male diabetic patients. *Diabetologia* 1991;34:182-5.

33. Bellavere F, Ferri M, Guarini L, et al. Prolonged QT period in diabetic autonomic neuropathy: a possible role in sudden cardiac death. *Br Heart J* 1988;59:379-83.

34. Ranjadayalan K, Umachandran V, Ambepityia G, et al. Prolonged anginal perceptual threshold in diabetes: effects on exercise capacity and myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:1120-4.

35. Di Carli MF, Bianco-Battles D, Landa ME, et al. Effects of autonomic neuropathy on coronary blood flow in patients with diabetes mellitus. *Circulation* 1999;100:813-9.

36. Jacoby RM, Nesto RW. Acute myocardial infarction in the diabetic patient: pathophysiology, clinical course and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:736-44.

37. Granger CB, Califf RM, Young S, et al, and The Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) Study Group. Outcome of patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:920-5.

38. Berger PB, Ruocco NA, Ryan TJ, et al, and the TIMI Investigators. Incidence and significance of ventricular tachycardia and fibrillation in the absence of hypotension or heart failure in acute myocardial infarction treated with recombinant tissue-type plasminogen activator: results from the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) phase II trial. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1773-9.

39. Mont L, Blanch P, Blanco J, et al. Predisposing factors and prognostic value of sustained monomorphic ventricular tachycardia in the early phase of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1670-6.