



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
www.em-consulte.com



MISE AU POINT

Réanimation métabolique du myocarde : à la redécouverte de l'insuline

Metabolic resuscitation of the myocardium: Rediscovering insulin

P.B. Massion, J.-C. Preiser*

Service de soins intensifs généraux, CHU, domaine universitaire du Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique

Reçu le 21 mai 2010 ; accepté le 21 mai 2010

Disponible sur Internet le 19 juin 2010

MOTS CLÉS

Insuline ;
Cytoprotection ;
Résistance à
l'insuline ;
Solution
cardioplégique
glucose-insuline-
potassium ;
Contraction
myocardique ;
Choc cardiogénique ;
Glucose sanguin ;
Hyperglycémie

KEYWORDS

Insulin;
Cytoprotection;
Insulin resistance;
Glucose-insulin-

Résumé La réanimation métabolique de l'insuffisance cardiaque aiguë par l'insuline comprend trois stratégies thérapeutiques différant par les doses d'insuline, les mécanismes attendus, les indications potentielles et les limitations spécifiques : (1) les solutions glucose-insuline-potassium, destinées à privilégier l'utilisation comme substrat énergétique du glucose au détriment des acides gras libres ; (2) l'insulinothérapie intensive, visant un contrôle strict de la glycémie pour contrecarrer la toxicité de l'hyperglycémie ; (3) l'insuline à hautes doses (de l'ordre d'une unité par kilogramme [U/kg] par heure), éventuellement associée à un contrôle glycémique strict, pour assurer de surcroît un effet inotrope, cytoprotecteur et anti-apoptotique au niveau des cardiomyocytes. Les mécanismes cellulaires de cardioprotection de l'insuline, ainsi que les résultats des études cliniques correspondantes sont discutés.

© 2010 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary Metabolic resuscitation of acute cardiac failure by insulin in intensive care patients includes three different therapeutic strategies, using different doses of insulin. The mechanisms of action, the potential indications and the specific limitations differ: (1) glucose-insulin-potassium (GIK) solutions are designed to switch the use of energy substrates from free fatty acids toward glucose; (2) intensive insulin therapy (IIT), focusing on strict blood glucose control, to avoid hyperglycaemia-induced toxicity; (3) high dose insulin (in the range of 1 IU/kg per hour) with or without glucose control able moreover to provide positive inotropism, cytoprotection

* Auteur correspondant.

Adresses e-mail : paul.massion@chu.ulg.ac.be (P.B. Massion), Jean-Charles.Preiser@chu.ulg.ac.be (J.-C. Preiser).

potassium
cardioplegic solution;
Myocardial
contraction;
Shock cardiogenic;
Blood glucose;
Hyperglycemia

and anti-apoptotic effects to cardiomyocytes. Cellular mechanisms of cardioprotection and the results of clinical trials are discussed.
© 2010 Société de réanimation de langue française. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

En 1911, le sucre de canne indien fut le premier proposé par un médecin anglais dans la décompensation cardiaque, ayant observé une amélioration « des signes cliniques cardiaques et des pouls périphériques ». La notion de « traitement métabolique » du muscle cardiaque par le glucose fit alors son apparition en Allemagne. Cinquante ans plus tard, l'insuline se joint au glucose pour former le premier cocktail métabolique « glucose-insuline-potassium » (GIK), doué de propriétés repolarisantes dans l'infarctus du myocarde [1]. Décrit depuis l'ère de la reperfusion coronaire, le GIK a montré ses limites [2,3], quoiqu'il pourrait trouver une place dans le traitement préhospitalier [4]. En parallèle, les effets toxiques de l'hyperglycémie et les effets cardioprotecteurs de l'insuline se sont précisés en recherche fondamentale. Bien plus qu'une simple hormone, l'insuline a récemment été impliquée comme un médiateur-clé de la survie cellulaire, tant au niveau des cellules endothéliales que des cardiomyocytes. La notion d'« insulinothérapie intensive » (ou *intensive insulin therapy*, IIT) proposée en 2001 [5], a permis de démontrer un bénéfice clinique du contrôle glycémique strict (80–110 mg/dL) dans une population composée majoritairement en surveillance post-chirurgie cardiaque. Par ailleurs, des doses d'insuline de l'ordre à 1 U/kg par heure en per-et postopératoire de chirurgie cardiaque ont été utilisées [6]. Finalement, la combinaison de ces deux dernières approches verra le jour sous forme du clamp euglycémique hyperinsulinique (ou *hyperinsulinemia-euglycemia therapy*, HIET) [7]. Cette modalité thérapeutique vise à forcer le myocarde à utiliser préférentiellement du glucose et à lui offrir les bénéfices directs inotropes, anti-apoptotiques et microvasculaires de l'insuline, tout en prévenant les effets toxiques de l'hyperglycémie. Différents types de choc cardiogénique sont théoriquement susceptibles d'en bénéficier, en particulier les chocs postcardiotomie sur lésions d'ischémie/reperfusion [6], mais aussi les chocs cardiogéniques d'origine toxique, neurogénique ou ischémique et peut-être septique. La Fig. 1A compare les effets attendus des différentes doses d'insuline et la Fig. 1B résume les données thérapeutiques des études cliniques, soit les doses d'insuline administrées et les glycémies enregistrées.

Mécanismes cardioprotecteurs de l'insuline

Schématiquement, les effets cardioprotecteurs de l'insuline peuvent être divisés en trois grandes catégories : un

effet sur le métabolisme énergétique (solutions GIK), des effets anti-inflammatoire et antioxydant, associés à une protection contre la glucotoxicité (IIT) et des effets inotrope, anti-apoptotique et vasodilatateur (HIET). La Fig. 2 détaille ces différents effets au niveau du cardiomyo-

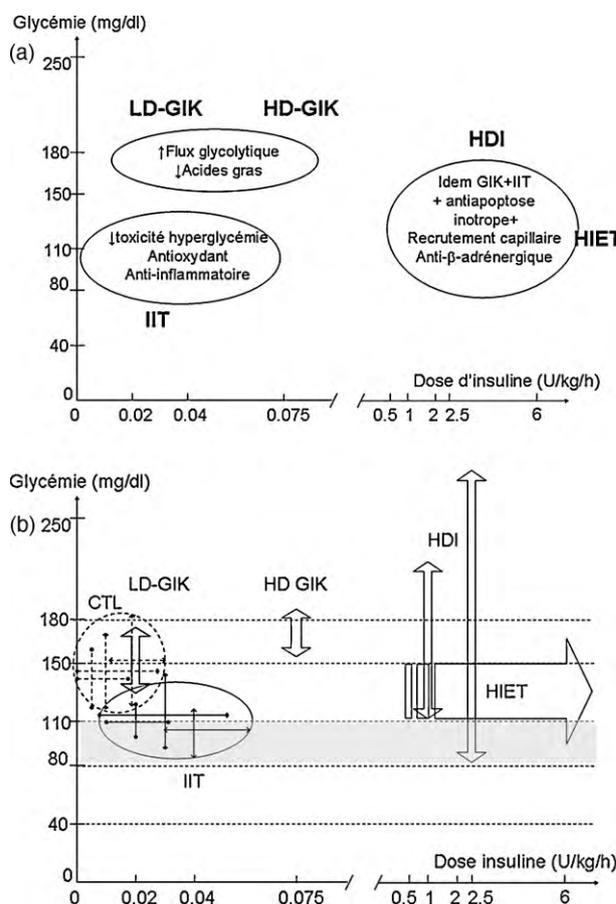


Figure 1 A. Effets attendus de l'insuline selon ses doses et les glycémies. B. Variantes de traitement insulinaire. Les infusions de *glucose-insuline-potassium low dose* (LD-GIK) et *high dose* (HD-GIK), l'insulinothérapie intensive (IIT), les hautes doses d'insuline (HDI) et le clamp euglycémique hyperinsulinique (HIET) sont représentées sur le graphe en fonction des doses d'insuline utilisées et des cibles glycémiques. A. Les effets cardioprotecteurs attendus de l'insuline sont repris. B. Les glycémies obtenues (médiane et interquartile) sont spécifiées ; dans le groupe IIT, les flèches, losanges et ronds, ainsi que leurs groupes témoins (CTL) en pointillés, représentent les études [5], [43] et [42], respectivement.

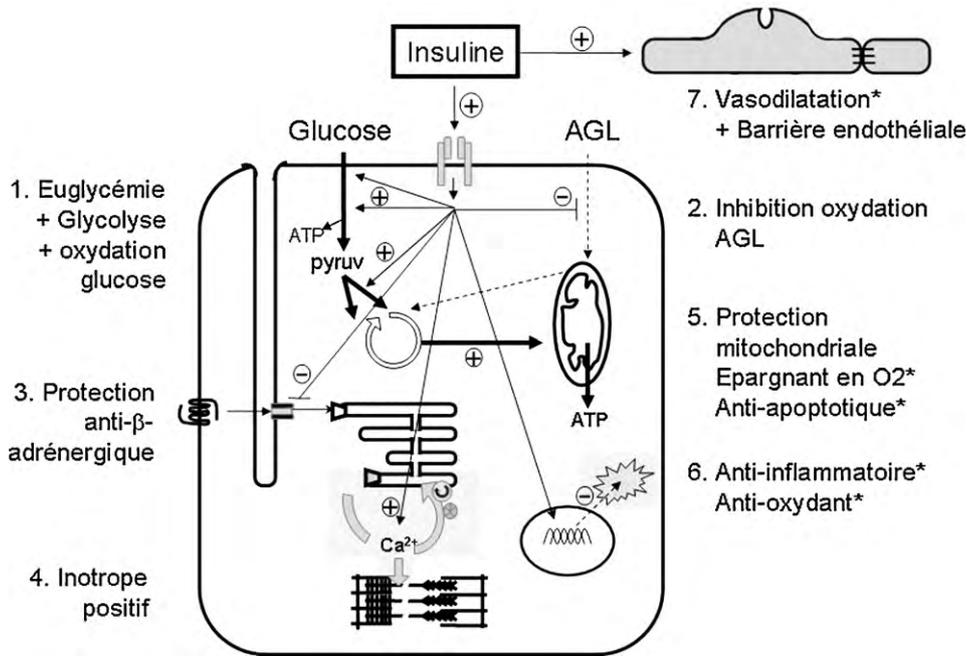


Figure 2 Effets cardioprotecteurs de l'insuline. L'insuline exerce sur le cardiomyocyte et la cellule endothéliale de multiples effets cardioprotecteurs indiqués en regard des cibles intracellulaires respectives. L'astérisque désigne les effets médiés par le NO dérivé de eNOS.

cyte et de la cellule endothéliale. Les mécanismes impliqués relèvent pour la plupart de la recherche expérimentale animale.

L'effet sur le métabolisme énergétique (interventions de type GIK)

La stratégie combinant insuline et apport de glucose (GIK) vise à maximaliser le flux glycolytique myocardique, pour augmenter la synthèse d'ATP capable de maintenir en activité les pompes membranaires et ainsi protéger les membranes. En fait, le bénéfice théorique du GIK se situe à la fois :

- avant l'ischémie, par préservation/reformation du stock de glycogène ;
- durant l'ischémie, avec production d'ATP par la glycolyse anaérobie ;
- en phase de reperfusion, grâce à l'oxydation du glucose, à l'anaplérose des intermédiaires du cycle de Krebs et à l'inhibition du métabolisme toxique des acides gras.

L'utilisation préférentielle du glucose durant l'ischémie limitera les effets toxiques des dérivés oxydés des lipides, tout en augmentant la production d'ATP pour une moindre consommation d'oxygène, protégeant ainsi le myocarde ischémique ou décompensé [4]. Cet effet est indépendant du contrôle de la glycémie. En cas d'occlusion coronaire, l'idéal théorique est de débiter l'infusion le plus tôt possible, soit moins d'une heure (maximum trois heures) après l'occlusion coronaire, avant constitution complète de l'infarctus. Limitation importante, le GIK ne peut agir en territoire occlus, puisque les substrats n'y arrivent pas, et que l'acidose intra-

cellulaire associée lors de l'absence de flux inhibe les voies de signalisation de l'insuline [8].

Utilisation préférentielle du glucose par le myocarde

L'insuline stimule la capture du glucose circulant via la translocation des transporteurs transmembranaires de glucose de type 4 (GLUT-4). Elle stimule ensuite la glycolyse par activation des phosphofructokinases (PFK) 2 puis 1. La production d'ATP glycolytique ne nécessite pas d'oxygène et permet donc même en situation anaérobie de préserver la fonctionnalité des pompes membranaires, en particulier la $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$. Celle-ci permet de recapturer le K^+ largué en cas de lésion cellulaire, d'où le concept initial du GIK comme solution repolarisante anti-arrhythmique [1]. Les pompes potassiques ATP-dépendantes (K_{ATP} channel) du sarcolemme et de la membrane mitochondriale sont également activées et ouvertes par l'insuline durant l'ischémie, en l'absence d'hyperglycémie. Ce mécanisme protège l'intégrité membranaire lors de la reperfusion, comme dans le préconditionnement ischémique. De plus, l'insuline majore le contenu en glycogène myocardique par inhibition de la glycogen synthase kinase-3 (GSK-3), d'où une majoration du stock énergétique utilisable en conditions anaérobies. L'insuline stimule ensuite l'oxydation du glucose, par stimulation de la pyruvate déshydrogénase avec production d'acétyl-coenzyme A. En présence d'oxygène, ce dernier peut alors être oxydé par le cycle de Krebs. L'insuline stimule aussi le réapprovisionnement du cycle de Krebs (déplété en substrats intermédiaires par l'ischémie) par les réactions dites anaplérotiques, qui transforment directement le pyruvate en malate et oxaloacétate et relancent d'autant le cycle de Krebs lors de la reperfusion [9].

Réduction des acides gras libres (AGL) circulants

La toxicité myocardique des AGL [4] s'explique par leur effet détergent direct sur les membranes cellulaires et leur effet pro-oxydant avec production de radicaux libres, réduction de l'activité de la NO synthase endothéliale (eNOS) [10], découplage mitochondrial entraînant une consommation d'O₂ sans production d'ATP, et donc majoration de la consommation myocardique en O₂ (MVO₂) et gaspillage d'O₂. De plus, les AGL ont un effet pro-inflammatoire et l'accumulation de triglycérides au sein du myocarde peut induire une dysfonction myocardique diastolique. Enfin, les AGL inhibent les voies de signalisation de l'insuline, en particulier l'oxydation du glucose ; au niveau des cellules endothéliales, les AGL réduisent la phosphorylation insulinaire de eNOS [11].

L'insuline exerce un effet anti-lipolytique par activation de la phosphodiesterase 3b (PDE-3b) des adipocytes, par la voie phospho-inositide 3-kinase (PI3K)–proteine kinase B (PKB ou Akt) avec réduction du 3'5'-cyclic adenosine monophosphate (AMPc). L'insuline inhibe aussi l'oxydation des AGL et réduit leur entrée dans la mitochondrie. L'insuline réduit encore le taux de triglycérides circulants et restaure celui des *low-density lipoprotein* (LDL) et *high-density lipoprotein* (HDL)-cholestérols, chargées de fixer les endotoxines et de transporter le cholestérol nécessaire à l'intégrité des membranes cellulaires.

La réduction de la glycémie (interventions de type IIT)

Cette deuxième stratégie du contrôle glycémique strict (IIT) vise avant tout à éviter la toxicité cardiovasculaire de l'hyperglycémie [4].

Hyperglycémie de stress

L'effet délétère de l'hyperglycémie est bien établie [2,12], ainsi que celle de la variabilité de la glycémie chez les patients septiques [13], en particulier en situation d'insulinorésistance [4,14]. Une hyperglycémie sévère à l'admission aux soins intensifs représente à elle seule un facteur pronostique indépendant de mortalité. Elle exerce un effet pro-oxydant, avec majoration de la production de radicaux libres par la *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (NADPH) oxydase et avec dysfonction mitochondriale [14] laquelle accroît l'insulinorésistance [15] et les phénomènes d'apoptose. L'hyperglycémie a un effet pro-inflammatoire, notamment via l'activation de NF- κ B, la libération de cytokines et la surexpression de la NO synthase inductible (iNOS), aboutissant à une libération excessive de NO. Au niveau vasculaire, l'hyperglycémie induit une vasoconstriction, une dysfonction endothéliale, un état pro-coagulant et proaggrégant.

Effet antioxydant, anti-inflammatoire et vasodilatateur de l'insuline

En réduisant l'expression de la NADPH oxydase et de iNOS tout en majorant l'activité de eNOS [16], l'insuline freine la production de radicaux libres, notamment du peroxy-nitrite au niveau cardiaque et protège l'intégrité mitochondriale, comme démontré sur du muscle squelettique et du foie [17]. L'insuline exerce aussi un effet anti-inflammatoire par

réduction de la synthèse de médiateurs, via l'inhibition de plusieurs facteurs de transcription, dont le NF- κ B. Au niveau endothélial, l'insuline exerce son effet vasodilatateur par l'intermédiaire de eNOS, en augmentant tant son expression [18] que son activité. L'activité de eNOS est stimulée par l'insuline via la phosphorylation de sa serine 1179 par Akt et par réduction de son inhibiteur endogène l'*asymmetrical-dimethylarginine* (ADMA). Un effet anti-aggrégant et fibrinolytique de l'insuline est aussi rapporté.

Les effets directs non métaboliques de l'insuline (interventions de type HDI/HIET)

L'insuline exerce aussi des effets anti-apoptotiques, inotropes positifs, anti-adrénergiques et microcirculatoires qui lui confère un rôle central dans la survie cellulaire, en particulier en situation de choc cardiogénique. Ces effets ne sont obtenus que lorsque l'insulinorésistance est surpassée par des doses massives d'insuline, comme utilisées dans des stratégies de type HDI ou HIET.

Effet anti-apoptotique de l'insuline

Lors des lésions de reperfusion, l'insuline prévient l'apoptose des cardiomyocytes via l'activation de Akt, du *signal transducer and activator of transcription 3* (STAT-3) et de eNOS [19] ainsi que par l'inhibition de *p38 mitogen-activated protein kinase* (MAPK) et du clivage de caspase-3. De plus, l'insuline préserve directement l'intégrité mitochondriale par la translocation de l'hexokinase du cytosol vers les mitochondries et par inhibition de son pore de transition de perméabilité mitochondriale, suite à l'inhibition de la GSK-3.

Effet inotrope positif de l'insuline

Cet effet recherché de l'insuline est présent à partir de 0,15 U/kg par heure (2U + 8 U/h) chez le volontaire sain [20], indépendamment de l'AMP cyclique. Il est attribuable à trois composantes :

- le switch métabolique avec oxydation préférentielle du glucose aux dépens des AGL, avec une meilleure efficacité métabolique épargnant de l'oxygène ;
- la vasodilatation systémique à hautes doses ;
- des effets calcium-dépendants, à savoir :
 - une majoration de l'entrée du flux calcique, via une activation du mode inverse de l'échangeur Na⁺/Ca²⁺ par PI3Kinase,
 - une augmentation du courant calcique et de la concentration en calcium intrasarcoplasmique,
 - une sensibilisation des myofilaments au calcium,
 - enfin, l'insuline augmente aussi l'activité de la pompe sarcoendoplasmic reticulum Ca(2+) ATPase (SERCA2a).

En revanche, l'effet inotrope et lusitrope de l'insuline hautes doses dans les chocs cardiogéniques sur intoxication aux anticalciques s'explique par une réactivation de la voie PI3K, bloquée par les anticalciques, indépendamment de phospholamban.

Effet anti-adrénergique de l'insuline

En condition d'ischémie-reperfusion, l'insuline diminue la sidération myocardique, l'étendue de l'infarctus et l'effet inotrope positif causés par les catécholamines en excès, en inhibant l'entrée calcique induite par la voie β -adrénergique-cAMP-protein kinase A (PKA); l'insuline améliore la récupération post-ischémique par une phosphorylation accrue de phospholamban et une meilleure recapture du calcium.

Effet microcirculatoire de l'insuline

L'insuline augmente la « perfusion microvasculaire » (le « recrutement capillaire ») par vasodilatation NO-médiée au niveau des artérioles terminales et des sphincters précapillaires, dans le tissu musculaire, cutané et myocardique humain [21], mais aussi par augmentation de la composante myogénique de la vasomotricité. En effet, l'insuline augmente le calcium intracellulaire des cellules musculaires lisses et augmente ainsi leurs oscillations calciques spontanées, qui entraînent une redistribution rythmique du flux sanguin [22,23]. Enfin, l'insuline stabilise la barrière endothéliale (et limite les fuites en cas d'hyperperméabilité) par l'activation de la guanosine triphosphatase Rac1, responsable de la stabilisation du cytosquelette et des structures d'adhésion (*adherens junctions*) entre cellules endothéliales, via la voie PI3K-Akt [24].

Interactions signalétiques entre l'insuline et eNOS

L'insuline et eNOS agissent au niveau myocardique comme deux partenaires privilégiés de survie cellulaire [25]. Ils partagent un effet inotrope nuancé, positif en condition basale, mais inotrope négatif anti- β -adrénergique protecteur en condition stimulée [26]. eNOS médie directement certains effets de l'insuline, à savoir ses effets vasodilatateur, microcirculatoire, anti-apoptotique et antioxydant. Au niveau métabolique, alors que eNOS inhibe classiquement la capture myocardique du glucose, le NO est capable dans des conditions de stress énergétique (déplétion en ATP) de stimuler la capture du glucose et la glycolyse.

Études cliniques de cardioprotection par l'insuline

Les effets favorables de l'insuline sur la protection myocardique ont justifié la réalisation de nombreuses études cliniques, réalisées depuis plusieurs décennies. Ces études, résumées dans le [Tableau 1](#), ont testé les effets des solutions glucose-insuline-potassium (GIK), de l'insulinothérapie intensive (IIT) et de l'insuline à hautes doses (HDI ou HIET, si couplé à un contrôle glycémique).

Le glucose-insuline-potassium (GIK)

Il faut distinguer d'emblée deux variantes de GIK :

- le GIK à faible dose (*low dose* ou LD-GIK: insuline à 0,02 U/kg par heure), composé de glucose 25% + insuline rapide 20 UI/L + 40 meq de chlorure de potassium/L à 1 mL/kg par heure ;

- le GIK à haute dose (*high dose* ou HD-GIK: insuline 0,075 U/kg par heure), composé de glucose 25% + insuline rapide 50 UI/L + 80 meq de chlorure de potassium/L à 1,5 mL/kg par heure.

GIK dans l'infarctus myocardique

Le GIK a d'abord suscité de nombreux espoirs durant l'ère pré-reperfusion, puisqu'il offrait une nette réduction de mortalité [27,28]. Cependant, depuis l'ère de la reperfusion (par thrombolyse et/ou angioplastie primaire, après 1997), à part quelques études positives sur des échantillons limités, par exemple étude Ecla [29], montrant la supériorité du HD-GIK sur le LD-GIK, ou l'étude Digami [30] et Revival [31] chez des patients diabétiques, les plus larges études, comme Digami-2 [32], Create-Ecla [33] et Oasis-6 GIK [34], ont écarté définitivement l'intérêt du GIK sur la mortalité, comme confirmé par les méta-analyses [2,3,28]. L'administration ultra-précoce de HD-GIK dans l'infarctus en préhospitalier dans l'ambulance visant à réduire les lésions de reperfusion myocardiques, fait l'objet d'une large étude actuellement en cours (Immediate NIH trial, <http://www.immediatetrial.com>).

GIK en périopératoire de chirurgie cardiaque

Alors que le HD-GIK pendant 48 heures semblait prometteur dans le choc post-cardiotomie selon une première petite étude randomisée [35], aucun bénéfice sur la mortalité ne s'est dégagé des méta-analyses ultérieures [36,37]; en revanche, une meilleure récupération fonctionnelle et un effet anti-arythmique avec diminution de l'incidence de fibrillation auriculaire ont été confirmés [38].

GIK dans divers chocs cardiogéniques

Dans le choc cardiogénique post-mort cérébrale, le HD-GIK durant deux heures offre le même effet inotrope que la dobutamine à 10 μ g/kg par minute, mais sans tachycardie ni hypotension [39].

Enfin, dans la cardiodépression sur choc septique « hypodynamique », une étude de HD-GIK a montré un bénéfice hémodynamique important sur le débit cardiaque et la pression artérielle moyenne, permettant un sevrage plus rapide de l'adrénaline [40].

Risques du GIK

L'hyperglycémie induite est délétère et la réduction abrupte du métabolisme des AGL sans alternative énergétique pourrait induire une réduction d'efficacité du travail cardiaque [41]; une hyperkaliémie de rebond est classique quelques heures après l'arrêt du GIK, pouvant même entraîner un arrêt cardiaque; les apports hydriques importants de ces solutions pourraient encore atténuer leur bénéfice théorique.

L'insulinothérapie intensive (IIT)

Ce traitement vise à l'abaissement de la glycémie entre 80–110 mg/dL, par une infusion continue d'insuline dont les doses varient entre 0,02 [42], –0,03 [43] et 0,04 [5] U/kg par heure, c'est-à-dire comparables aux doses d'insuline du LD-GIK.

Tableau 1 Récapitulatif des différentes stratégies insuliniques.

R/	Insuline (U/kg/h)	Mécanisme principal invoqué	Indications étudiées	Efficacité sur mortalité	Bénéfice fonctionnel	Risque
GIK	LD : 0,02	Modulation métabolique	Infarctus myocardique aigu	Non ; inconnu en préhospitalier (étude en cours)	Non ; inconnu en préhospitalier	Hyperglycémie
	HD : 0,075	Utilisation glucose ↓ AGL	Chirurgie cardiaque Choc post-cardiotomie Choc post-mort cérébrale Choc septique	Non en postopératoire Non (<i>n</i> = 22, trend favorable) Non Non	Anti-arrhythmique récupération VG Inotrope positif Inotrope positif Sevrage adrénaline	Hyperkaliémie rebond
IIT	0,02–0,04	Contre toxicité hyper-glycémie	Total	Oui si postopératoire et calories IV > 80% ; non si < 80%	Oui : morbidité si postopératoire	Hypoglycémie
		Antioxydant Anti-inflam.	Médical Périopératoire Infarctus	Non Non Inconnu (étude en cours)	Oui : morbidité Non Inconnu	Délai tardif
HDI/HIET	HDI : 1–2,5	Surpasser insulino-résistance	Chirurgie cardiaque	Inconnu	Inotrope positif	Hypoglycémie
	HIET : 0,5–22	Inotrope positif	Choc post-cardiotomie	Inconnu (rétrospectif)	Inotrope positif–Métabolique	Hyperkaliémie
		Survie cellulaire Recrutement capillaire	Choc toxique anticalciques β-bloquants Tricycliques Choc cardiogénique Neurogénique Choc septique	Oui (cas isolés) Inconnu Inconnu (animal)	Inotrope positif Inotrope positif Inotrope positif	

GIK : *glucose-insulin-potassium* ; LD : *low dose* ; HD : *high dose* ; IIT : *intensive insulin therapy* ; HDI : *high dose insulin* ; HIET : *hyperinsulinemia-euglycemia therapy* ; AGL : acides gras libres ; VG : ventricule gauche.

L'IIT chez les patients médicochirurgicaux des soins intensifs

L'IIT a permis d'obtenir une réduction de mortalité aux soins intensifs de 3,4%, chez des patients chirurgicaux ventilés, dont 63% après chirurgie cardiaque et recevant un apport calorique principalement intraveineux [5]. En effet, un apport calorique majoritairement parentéral (> 80% des calories) était un facteur prédictif de succès de l'IIT, suggérant une efficacité thérapeutique supérieure de l'insuline en présence de glucose intraveineux. La comparaison des facteurs prédictifs de succès de l'IIT pour cette étude de Louvain [5] a montré que la glycémie moyenne du séjour aux soins intensifs (risque de 30% par tranche de 20 mg/dL au-dessus de 100 mg/dL) avait une valeur prédictive supérieure aux autres facteurs étudiés, dont la quantité totale d'insuline infusée [44]; il existe une corrélation graduelle entre le degré d'hyperglycémie (< 110 vs 110–150 vs > 150) et le risque de décès hospitalier [44]; de même, la glycémie moyenne durant l'hospitalisation dans l'infarctus du myocarde est corrélée à la mortalité hospitalière, le nadir se situant entre 90 et 120 mg/dL (courbe en U) [45].

Ces différents éléments ne plaident en faveur d'un bénéfice de l'IIT qu'en situation d'affection cardiaque aiguë (infarctus ou post-chirurgie), puisque le bénéfice de cette stratégie thérapeutique n'a pas été confirmé dans les autres études prospectives [46,47]. Dans l'étude Glucontrol [42], les besoins en vasopresseurs étaient majorés dans le groupe randomisé « IIT », compatibles avec un effet vasodilatateur de l'insuline.

L'IIT en périopératoire

L'IIT n'a pas non plus montré de bénéfice sur la mortalité hospitalière, qu'elle soit instaurée durant la circulation extracorporelle, dans la solution de cardioplégie ou prolongée jusqu'à 24 heures postopératoire [37,48,49].

L'IIT dans l'infarctus myocardique aigu

Le bénéfice de l'IIT avec contrôle glycémique intermédiaire (90–130 mg/dL) est encore en cours d'investigation (Intensive trial) [4], tandis qu'un contrôle nettement moins strict (125–180 mg/dL) sous GIK s'était montré inefficace dans l'ère post-reperfusion (Digami-2 [32]).

Les hautes doses d'insuline (HDI) et le clamp euglycémique hyperinsulinique (HIET)

Dans cette option thérapeutique, l'insuline est utilisée à des doses nettement supérieures, habituellement de 1 U/kg par heure, nécessaires pour outrepasser l'insulinorésistance des patients les plus critiques [6]. En parallèle, une perfusion de glucose à 4,2–4,9 mg/kg par minute (soit 0,25 à 0,30 g/kg par heure, soit G30% à 0,9 mL/kg par heure) vise à maintenir la glycémie entre 125–215 mg/dL (HDI). Dans le HIET en revanche, la cible euglycémique est de 110–150 mg/dL [50].

HDI en chirurgie cardiaque

Proposées pour la première fois en 1981, les hautes doses d'insuline de 1 à 1,35 U/kg par heure sont administrées en périopératoire, de l'induction au clampage aortique [51,52] en particulier chez les patients à mauvaise fonction [53]

ou sous forme de cardioplégie chaude sanguine à l'insuline haute dose (bolus 1 U/kg puis 4 U/kg par heure) [54]. Ces petites études randomisées montreront surtout un bénéfice hémodynamique avec majoration de l'index cardiaque et des indices de travail gauche et droit après CEC [36].

En postopératoire, d'autres petites études randomisées utilisant les mêmes doses d'insuline (1 U/kg par heure) en infusion courte (une heure [55]) ou prolongée (six heures [56] à 40 heures [57]) confirmeront un bénéfice hémodynamique et métabolique, et ce sans augmentation de la consommation d'O₂ contrairement à la dobutamine à 7 µg/kg par minute [55]. Chez les patients avec mauvaise fonction cardiaque (30%) préopératoire, une infusion d'insuline à 2,5 U/kg par heure pendant huit heures (active pour un total de ~20 heures, avec une demi-vie de 90 minutes) combinées à un apport de glucose limité à 0,20 (0,15–0,25) g/kg par heure (débuté uniquement si glycémie inférieure à 200 mg/dL) et de potassium à 0,15–0,20 meq/kg par heure, permettront d'obtenir un contrôle glycémique (150–250 mg/dL), potassique et en AGL (abaissé après trois heures et pendant plus de 20 heures) satisfaisants [58].

Un arrêt cardiaque après chirurgie cardiaque sur hyperkaliémie à 7,6 meq/L en rebond huit heures après l'arrêt de l'insuline à 1 U/kg par heure a été rapporté [59], et justifie une hypokaliémie permissive à 3,5 meq/L [6].

Des doses massives « pharmacologiques » d'insuline de 7,5 U/kg en bolus [60], en 30 minutes [61] jusqu'à 15 U/kg par heure pendant une heure [62,63], données en postopératoire immédiat, exercent quant à elles des effets inotropes et vasodilatateurs systémique, pulmonaire, coronaire et splanchnique évidents.

HDI dans le choc cardiogénique post-cardiotomie

Des doses de 1 U/kg par heure pendant six heures (avec bolus de 25 U après cinq minutes et glucose 0,25–0,30 g/kg par heure pour glycémie 125–215 mg/dL) ont été analysées dans la seule étude rétrospective portant sur 89 patients, avec majoration évidente du débit cardiaque, augmentation de la pression artérielle systolique [64] et sécurité clinique, glycémique et potassique [6].

HIET dans le choc cardiogénique toxique

Rapporté initialement dans les chocs réfractaires après intoxication aux anticalciés [7], le clamp euglycémique hyperinsulinique recommandé [50,65] consiste en un bolus de 1 U/kg en cinq minutes (après charge glucosée de 25 g et correction ionique) suivi d'une infusion de 0,5 puis 1,0 U/kg par heure, majorée si nécessaire à 1,5–2,0 U/kg par heure selon la tolérance tensionnelle, avec un apport variable de glucose entre 0–15–30 g/h pour un objectif entre 110 et 150 mg/dL et un potassium entre 3,8 et 4,0 meq/L. La durée du HIET (six à 48 heures, maximum 96 heures) doit être guidée par la réponse clinique, en particulier hémodynamique; l'effet hémodynamique est observé après 30 minutes; contrôler K⁺ et glycémie par 30 minutes jusqu'à stabilité puis par une à deux heures; des suppléments potassiques ne sont recommandés qu'en cas d'hypokaliémie inférieure à 3,8 meq/L [65].

Des doses plus importantes d'HIET se sont avérées nécessaires dans les chocs réfractaires sur intoxications aux tricycliques (par paliers de 1 à 6 U/kg par heure pendant

cinq heures [66] et aux bêtabloquants (10 [67] à 22 U/kg par heure [68]).

HIET dans le choc cardiogénique neurogénique

La sidération myocardique sévère après hémorragie sous-arachnoïdienne peut se compliquer de choc cardiogénique, complètement réversé par le HIET en première intention, avec un bolus de 1,5 U/kg suivi de 1 U/kg par heure pendant 12 heures [69].

HIET dans le choc septique

Des infusions d'insuline de 2 à 10 U/kg par heure associées à du glucose 50% dans un modèle porcin endotoxémique de choc septique ont permis d'améliorer le débit cardiaque et la SvO₂, par réduction des résistances systémiques et pulmonaires, avec maintien tensionnel, contrôle glycémique (60–150 mg/dL) et tendance favorable sur la lactatémie et la survie (100% vs 60%) [70], encourageant la poursuite des investigations sur le recrutement capillaire par l'insuline.

Stratégie pharmacologique renforçant l'action de l'insuline

Le grand intérêt des incrétines (*glucagon-like peptide-1*, GLP-1) et de leurs analogues est de stimuler la sécrétion endogène d'insuline en limitant le risque d'hypoglycémies. Ainsi, les agonistes du récepteur au GLP-1 (*GLP-1R agonists*) tels l'exénatide et le liraglutide, exercent un rôle cardioprotecteur prometteur [71]. D'autres substances sensibilisent l'organisme à l'insuline et réduisent l'oxydation des acides gras, comme la trimétazidine, le carvédilol, l'acipimox, la perhexiline, la ranolazine, l'adiponectine, les activateurs de l'AMPK et autres inhibiteurs de la malonyl-CoA decarboxylase, tous à l'étude dans la décompensation cardiaque [41,72].

Conclusion

L'insuline exerce des effets cardioprotecteurs intenses, susceptibles de limiter les lésions d'ischémie-reperfusion et de traiter des chocs cardiogéniques réfractaires. En particulier, le clamp euglycémique hyperinsulinique, associant des hautes doses d'insuline pour vaincre l'insulinorésistance et un contrôle glycémique évitant toute toxicité de l'hyperglycémie de stress, s'avère extrêmement prometteur pour une réanimation métabolique physiologique du myocarde humain. Les données précliniques et certaines données cliniques plaident en faveur de la réalisation d'évaluations prospectives randomisées à large échelle qui s'imposent pour valider ces espoirs.

Conflit d'intérêt

Les auteurs n'ont aucun conflit d'intérêt.

Références

[1] Sodi-Pallares D, Testelli MR, Fishleder BL, Bisteni A, Medrano GA, Friedland C, et al. Effects of an intravenous infusion of a potassium-glucose-insulin solution on the electrocardiographic

signs of myocardial infection. A preliminary clinical report. *Am J Cardiol* 1962;9:166–81.

[2] Kloner RA, Nesto RW. Glucose-insulin-potassium for acute myocardial infarction: continuing controversy over cardioprotection. *Circulation* 2008;117:2523–33.

[3] Puskarich MA, Runyon MS, Trzeciak S, Kline JA, Jones AE. Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in critical care settings: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharmacol* 2009;49:758–67.

[4] Opie LH. Metabolic management of acute myocardial infarction comes to the fore and extends beyond control of hyperglycemia. *Circulation* 2008;117:2172–7.

[5] Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359–67.

[6] Szabo Z, Hakanson E, Maros T, Svedjeholm R. High-dose glucose-insulin-potassium after cardiac surgery: a retrospective analysis of clinical safety issues. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47:383–90.

[7] Boyer EW, Shannon M. Treatment of calcium-channel-blocker intoxication with insulin infusion. *N Engl J Med* 2001;344:1721–2.

[8] Beauloye C, Bertrand L, Krause U, Marsin AS, Dresselaers T, Vanstapel F, et al. No-flow ischemia inhibits insulin signaling in heart by decreasing intracellular pH. *Circ Res* 2001;88:513–9.

[9] De Villalobos D, Taegtmeyer H. Metabolic support for the post-ischaemic heart. *Lancet* 1995;345:1552–5.

[10] Du X, Edelstein D, Obici S, Higham N, Zou MH, Brownlee M. Insulin resistance reduces arterial prostacyclin synthase and eNOS activities by increasing endothelial fatty acid oxidation. *J Clin Invest* 2006;116:1071–80.

[11] Symons JD, McMillin SL, Riehle C, Tanner J, Palionyte M, Hillas E, et al. Contribution of insulin and Akt1 signaling to endothelial nitric oxide synthase in the regulation of endothelial function and blood pressure. *Circ Res* 2009;104:1085–94.

[12] Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycaemia. *Lancet* 2009;373:1798–807.

[13] Ali NA, O'Brien Jr JM, Dungan K, Phillips G, Marsh CB, Lemsch S, et al. Glucose variability and mortality in patients with sepsis. *Crit Care Med* 2008;36:2316–21.

[14] Van den Berghe G. How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care? *J Clin Invest* 2004;114:1187–95.

[15] Kim JA, Wei Y, Sowers JR. Role of mitochondrial dysfunction in insulin resistance. *Circ Res* 2008;102:401–14.

[16] Ji L, Fu F, Zhang L, Liu W, Cai X, Zhang L, et al. Insulin attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury via reducing oxidative/nitrative stress. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010;298:E871–80.

[17] Vanhorebeek I, De Vos R, Mesotten D, Wouters PJ, Wolf-Peeters C, Van den BG. Protection of hepatocyte mitochondrial ultrastructure and function by strict blood glucose control with insulin in critically ill patients. *Lancet* 2005;365:53–9.

[18] Kuboki K, Jiang ZY, Takahara N, Ha SW, Igarashi M, Yamachi T, et al. Regulation of endothelial constitutive nitric oxide synthase gene expression in endothelial cells and in vivo: a specific vascular action of insulin. *Circulation* 2000;101:676–81.

[19] Gao F, Gao E, Yue TL, Ohlstein EH, Lopez BL, Christopher TA, et al. Nitric oxide mediates the antiapoptotic effect of insulin in myocardial ischemia-reperfusion: the roles of PI3-kinase, Akt, and endothelial nitric oxide synthase phosphorylation. *Circulation* 2002;105:1497–502.

[20] Klein LJ, van Campen CM, Sieswerda GT, Kamp O, Visser FC. Effects of high-dose insulin infusion on left ventricular function in normal subjects. *Neth Heart J* 2010;18:183–9.

[21] Liu Z. Insulin at physiological concentrations increases microvascular perfusion in human myocardium. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;293:E1250–5.

- [22] Clerk LH, Vincent MA, Lindner JR, Clark MG, Rattigan S, Barrett EJ. The vasodilatory actions of insulin on resistance and terminal arterioles and their impact on muscle glucose uptake. *Diabetes Metab Res Rev* 2004;20:3–12.
- [23] Clark MG. Impaired microvascular perfusion: a consequence of vascular dysfunction and a potential cause of insulin resistance in muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008;295:E732–50.
- [24] Gunduz D, Thom J, Hussain I, Lopez D, Hartel FV, Erdogan A, et al. Insulin stabilizes microvascular endothelial barrier function via phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-mediated Rac1 activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:1237–45.
- [25] Massion PB, Feron O, Dessy C, Balligand JL. Nitric oxide and cardiac function: ten years after, and continuing. *Circ Res* 2003;93:388–98.
- [26] Massion PB, Dessy C, Desjardins F, Pelat M, Havaux X, Belge C, et al. Cardiomyocyte-restricted overexpression of endothelial nitric oxide synthase (NOS3) attenuates beta-adrenergic stimulation and reinforces vagal inhibition of cardiac contraction. *Circulation* 2004;110:2666–72.
- [27] 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.
- [28] Pittas AG, Siegel RD, Lau J. Insulin therapy and in-hospital mortality in critically ill patients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2006;30:164–72.
- [29] Diaz R, Paolasso EA, Piegas LS, Tajer CD, Moreno MG, Corvalan R, et al. Metabolic modulation of acute myocardial infarction. *Circulation* 1998;98:2227–34.
- [30] Malmberg K, Ryden L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenstrom A, et al. 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. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:57–65.
- [31] Pache J, Kastrati A, Mehilli J, Bollwein H, Ndrepepa G, Schuhlen H, et al. A randomized evaluation of the effects of glucose-insulin-potassium infusion on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction treated with reperfusion therapy. *Am Heart J* 2004;148:e3.
- [32] Malmberg K, Ryden L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, et al. 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;26:650–61.
- [33] Mehta SR, Yusuf S, Diaz R, Zhu J, Pais P, Xavier D, et al. Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the CREATE-ECLA randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:437–46.
- [34] Diaz R, Goyal A, Mehta SR, Afzal R, Xavier D, Pais P, et al. Glucose-insulin-potassium therapy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA* 2007;298:2399–405.
- [35] Coleman GM, Gradinac S, Taegtmeier H, Sweeney M, Frazier OH. Efficacy of metabolic support with glucose-insulin-potassium for left ventricular pump failure after aortocoronary bypass surgery. *Circulation* 1989;80:191–6.
- [36] Schipke JD, Friebe R, Gams E. Forty years of glucose-insulin-potassium (GIK) in cardiac surgery: a review of randomized, controlled trials. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29:479–85.
- [37] Gandhi GY, Murad MH, Flynn DN, Erwin PJ, Cavalcante AB, Bay NH, et al. Effect of perioperative insulin infusion on surgical morbidity and mortality: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Mayo Clin Proc* 2008;83:418–30.
- [38] Bothe W, Olschewski M, Beyersdorf F, Doenst T. Glucose-insulin-potassium in cardiac surgery: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg* 2004;78:1650–7.
- [39] Nicolas-Robin A, Amour J, Ibanez-Esteve C, Coriat P, Riou B, Langeron O. Effect of glucose-insulin-potassium in severe acute heart failure after brain death. *Crit Care Med* 2008;36:2740–5.
- [40] Hamdulay SS, Al Khafaji A, Montgomery H. Glucose-insulin and potassium infusions in septic shock. *Chest* 2006;129:800–4.
- [41] Opie LH, Knuuti J. The adrenergic-fatty acid load in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1637–46.
- [42] Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S, Melot C, Annane D, Groeneveld J, et al. A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study. *Intensive Care Med* 2009;35:1738–48.
- [43] Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360:1283–97.
- [44] Van den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R, Weekers F, Verwaest C, Schetz M, et al. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med* 2003;31:359–66.
- [45] Kosiborod M, Inzucchi SE, Krumholz HM, Xiao L, Jones PG, Fiske S, et al. Glucometrics in patients hospitalized with acute myocardial infarction: defining the optimal outcomes-based measure of risk. *Circulation* 2008;117:1018–27.
- [46] Marik PE, Preiser JC. Toward understanding tight glycemic control in the ICU: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2010;137:544–51.
- [47] Société française d'anesthésie et de réanimation/Société de réanimation de langue française. Formal recommendations by the experts. Glycemic control in intensive care unit and during anaesthesia. *Ann Fr Anesth Reanim* 2009;28:410–5.
- [48] Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD, Mullany CJ, Schaff HV, O'Brien PC, et al. Intensive intraoperative insulin therapy versus conventional glucose management during cardiac surgery: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:233–43.
- [49] Groban L, Butterworth J, Legault C, Rogers AT, Kon ND, Hammon JW. Intraoperative insulin therapy does not reduce the need for inotropic or antiarrhythmic therapy after cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002;16:405–12.
- [50] Greene SL, Gawarammana I, Wood DM, Jones AL, Dargan PI. Relative safety of hyperinsulinaemia/euglycaemia therapy in the management of calcium channel blocker overdose: a prospective observational study. *Intensive Care Med* 2007;33:2019–24.
- [51] Haider W, Coraim F, Duma I, Eckersberger F, Kassal H, Semsroth M. Effect of insulin on cardiac output after open heart surgery. *Anaesthesist* 1981;30:350–4 [author's transl.].
- [52] Brodin LA, Dahlgren G, Ekestrom S, Settergren G, Ohqvist G. Influence of glucose-insulin-potassium on left ventricular function during coronary artery bypass grafting. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;27:27–34.
- [53] Girard C, Quentin P, Bouvier H, Blanc P, Bastien O, Lehot JJ, et al. Glucose and insulin supply before cardiopulmonary bypass in cardiac surgery: a double-blind study. *Ann Thorac Surg* 1992;54:259–63.
- [54] Kjellman UW, Bjork K, Dahlin A, Ekroth R, Kirno K, Svensson G, et al. Insulin(GIK) improves myocardial metabolism in patients during blood cardioplegia. *Scand Cardiovasc J* 2000;34:321–30.
- [55] Hiesmayr M, Haider WJ, Grubhofer G, Heilinger D, Keznicl FP, Mares P, et al. Effects of dobutamine versus insulin on cardiac performance, myocardial oxygen demand, and total body metabolism after coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1995;9:653–8.
- [56] Szabo Z, Arnqvist H, Hakanson E, Jorfeldt L, Svedjeholm R. Effects of high-dose glucose-insulin-potassium on myocardial metabolism after coronary surgery in patients with Type II diabetes. *Clin Sci (Lond)* 2001;101:37–43.

- [57] Haider W, Benzer H, Coraim F, Khosropour R, Mohl W, Muller M. Postoperative therapy by means of acute parenteral alimentation (APA) with high doses of insulin and glucose after open heart surgery. *Anaesthetist* 1981;30:53–63 [author's transl].
- [58] Doenst T, Bothe W, Beyersdorf F. Therapy with insulin in cardiac surgery: controversies and possible solutions. *Ann Thorac Surg* 2003;75:S721–8.
- [59] Bohrer H, Fleischer F, Krier C. Hyperkalemic cardiac arrest after cardiac surgery following high-dose glucose-insulin-potassium infusion for inotropic support. *Anesthesiology* 1988;69:949–53.
- [60] Svensson S, Berglin E, Ekroth R, Milocco I, Nilsson F, William-Olsson G. Haemodynamic effects of a single large dose of insulin in open heart surgery. *Cardiovasc Res* 1984;18:697–701.
- [61] Svedjeholm R, Hallhagen S, Ekroth R, Joachimsson PO, Ronquist G. Dopamine and high-dose insulin infusion (glucose-insulin-potassium) after a cardiac operation: effects on myocardial metabolism. *Ann Thorac Surg* 1991;51:262–70.
- [62] Svensson S, Ekroth R, Nilsson F, Ponten J, William-Olsson G. Insulin as a vasodilating agent in the first hour after cardiopulmonary bypass. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;23:139–43.
- [63] Lindholm L, Bengtsson A, Hansdottir V, Westerlind A, Jeppsson A. Insulin (GIK) improves central mixed and hepatic venous oxygenation in clinical cardiac surgery. *Scand Cardiovasc J* 2001;35:347–52.
- [64] Svedjeholm R, Huljebrant I, Hakanson E, Vanhanen I. Glutamate and high-dose glucose-insulin-potassium (GIK) in the treatment of severe cardiac failure after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1995;59:S23–30.
- [65] Lheureux PE, Zahir S, Gris M, Derrey AS, Penaloza A. Bench-to-bedside review: hyperinsulinaemia/euglycaemia therapy in the management of overdose of calcium-channel blockers. *Crit Care* 2006;10:212.
- [66] Holger JS, Engebretsen KM, Marini JJ. High dose insulin in toxic cardiogenic shock. *Clin Toxicol* 2009;47:303–7.
- [67] Page C, Hackett LP, Isbister GK. The use of high-dose insulin-glucose euglycemia in beta-blocker overdose: a case report. *J Med Toxicol* 2009;5:139–43.
- [68] Stellpflug SJ, Harris CR, Engebretsen KM, Cole JB, Holger JS. Intentional overdose with cardiac arrest treated with intravenous fat emulsion and high-dose insulin. *Clin Toxicol (Phila)* 2010;48:227–9.
- [69] Vanderschuren A, Hantson P. Hyperinsulinemic euglycemia therapy for stunned myocardium following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2009;110:64–6.
- [70] Holger JS, Dries DJ, Barringer KW, Peake BJ, Flottemesch TJ, Marini JJ. Cardiovascular and metabolic effects of high-dose insulin in a porcine septic shock model. *Acad Emerg Med* 2010;17:429–35.
- [71] Fields AV, Patterson B, Karnik AA, Shannon RP. Glucagon-like peptide-1 and myocardial protection: more than glycemic control. *Clin Cardiol* 2009;32:236–43.
- [72] Tuunanen H, Engblom E, Naum A, Nagren K, Scheinin M, Hesse B, et al. Trimetazidine, a metabolic modulator, has cardiac and extracardiac benefits in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2008;118:1250–8.