



Thèse

2024

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Hyperglycémie de stress et glucotoxicité myocardique chez les patients avec défaillance cardiaque aux soins intensifs

Scheen, Marc

How to cite

SCHEEN, Marc. Hyperglycémie de stress et glucotoxicité myocardique chez les patients avec défaillance cardiaque aux soins intensifs. Doctoral Thesis, 2024. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:180620

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:180620>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:180620](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:180620)

Section de *médecine Clinique*
Département d'anesthésiologie,
pharmacologie, soins intensifs et urgences
Service des Soins Intensifs

Thèse préparée sous la direction du Professeur Karim Bendjelid

" Hyperglycémie de stress et glucotoxicité myocardique chez les patients avec défaillance cardiaque aux soins intensifs"

Thèse
présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine
par

Marc SCHEEN

des

Pays-Bas

Thèse n° 11245

Physiological Reports
2021



UNIVERSITÉ
DE GENÈVE
FACULTÉ DE MÉDECINE

DOCTORAT EN MEDECINE

Thèse de :

Marc SCHEEN

originaire des Pays-Bas

Intitulée :

Hyperglycémie de stress et glucotoxicité myocardique chez les patients avec défaillance cardiaque aux soins intensifs

La Faculté de médecine, sur le préavis du Comité directeur des thèses, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par-là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 3 octobre 2024

Thèse n° **11245**

Antoine Geissbühler

Doyen

N.B. - La thèse doit porter la déclaration précédente et remplir les conditions énumérées dans les "Informations relatives à la présentation des thèses de doctorat à l'Université de Genève".

Table des matières

Titre de la thèse.....	1.
Formulaire pour le dépôt légal.....	2-3.
Check-liste pour le dépôt des thèses de doctorat.....	4-5.
Table des matières.....	6.
Introduction en Français : Hyperglycémie de stress et glucotoxicité myocardique.....	7.
Métabolisme du glucose par les cardiomyocytes.....	8.
Hyperglycémie en milieu de soins intensifs.....	9.
Hyperglycémie lors de l'infarctus aigu du myocarde.....	9.
Hyperglycémie de stress chez le patient diabétique avec ischémie myocardique.....	10.
Hyperglycémie de stress pendant un choc cardiogénique.....	11.
Rôle de l'inflammation dans la défaillance cardiaque.....	12-14.
Le concept de la glucotoxicité myocardique.....	14.
Hyperglycémie, stress oxydatif et voies métaboliques alternes.....	14-15.
La résistance à l'insuline en milieu de soins critiques.....	15-16.
Effet pro-coagulant de l'hyperglycémie de stress.....	16-17.
L'impact de l'insuline sur l'hyperglycémie de stress lors de défaillance ventriculaire.....	17.
Effets physiologiques cardiovasculaires de l'insuline.....	17-18.
Évidence clinique sur l'utilisation de l'insuline chez les patients avec atteintes cardiovasculaires.....	19-21.
Inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose-2 (i-SGLT-2) et atteintes cardiovasculaires.....	21-23.
Méthodologie de la thèse.....	24-25.
Revue de la littérature : Stress hyperglycemia, cardiac glucotoxicity, and critically ill patient outcomes. Current clinical and pathophysiological evidence.....	26-45.
Discussion en Français : Impact de l'hyperglycémie de stress et de la glucotoxicité myocardique sur le pronostic des patients en milieu de soins intensifs.....	46-48.
Bibliographie.....	49-64.

Introduction

L'hyperglycémie de stress est définie comme une augmentation transitoire de la glycémie survenant lors d'un 'stress' physiologique aigu et en l'absence de troubles du métabolisme du glucose sous-jacents^{1, 2}. Elle se résout spontanément après la disparition du stress physiologique qui la cause^{1, 2}. L'hyperglycémie de stress est décrite chez les patients en état critique aux soins intensifs, qui sont soumis à de nombreux agresseurs physiologiques. Elle est fréquemment rencontrée chez les patients avec des accidents vasculaires cérébraux, après une chirurgie, lors de syndrome coronarien aigu ou lors de sepsis^{1,2}. Une dérégulation du métabolisme glucidique est également observée chez les patients admis aux soins intensifs pour une insuffisance cardiaque aiguë, un infarctus du myocarde et lors de choc cardiogénique¹⁻¹².

L'élévation de la glycémie chez ces patients critiques est corrélée avec une augmentation de la mortalité quelque soit la pathologie sous-jacente^{1,2,13-17}, notamment chez les patients avec atteinte cardiaque^{3-7, 8-12}. La réflexion autour de l'impact de l'hyperglycémie de stress est actuellement en phase d'évolution. Elle n'est plus considérée comme un simple épiphénomène reflétant la sévérité de l'atteinte systémique^{1,2}. En effet, l'hyperglycémie de stress sert de marqueur de sévérité de la maladie mais également de facteur prédicteur de mauvais pronostic^{1,2 3-6}. Sa correction améliore la mortalité et potentiellement la fonction cardiaque en milieu de soins intensifs^{14, 17, 18}.

L'hyperglycémie aiguë est délétère pour la fonction cardiovasculaire, comme le témoigne les diverses études prospectives et rétrospectives analysant son rôle dans le pronostic de l'infarctus du myocarde et du choc cardiogénique^{3-6, 8-10, 19}. En effet, les patients présentant une élévation de la glycémie pendant un infarctus myocardique ainsi qu'un choc cardiogénique, ont un taux de mortalité plus élevé avec des lésions ischémiques plus étendues et un taux de complications plus important^{20, 21}.

Sur le plan physiopathologique, la synthèse d'hormones de stress telles que les catécholamines, le glucagon ainsi que le cortisol participent à la dérégulation de la glycémie dans ces états d'agression hémodynamique et métabolique^{1,2}. Leur activité provoquent une augmentation de la néoglucogenèse, de la glycogénolyse hépatique ainsi que l'installation d'une résistance périphérique à l'insuline^{1, 2}. L'uprégulation de transporteurs du glucose du type GLUT1 à la surface membranaire des cardiomyocytes lors d'hypoxie et d'ischémie semble contribuer au shunt du glucose vers le milieu intracellulaire qui sera métabolisé par des voies glycolytiques et non-glycolytiques (voie des polyols, Hexosamines, PKC)^{1, 22-26}. L'activation de ces voies métaboliques abouti à une production augmentée de radicaux libres, également observée au sein des cellules endothéliales, qui vont cibler et déréguler diverses protéines intracellulaires²⁷⁻³⁰.

Il n'est donc pas surprenant de constater que certaines études ont pu mettre en évidence qu'une baisse de la glycémie par le biais d'une insulinothérapie a le potentiel d'améliorer le pronostic vital de certains patients cardiaques^{14,18,31}. Entre la baisse de la glycémie et l'utilisation de l'insuline, il n'y a pour le moment pas de certitude sur laquelle de ces deux interventions thérapeutiques est déterminante dans la réduction significative de la mortalité dans cette population.

L'hypothèse scientifique émise actuellement est celle d'un phénomène de glucotoxicité myocardique et endothéliale qui serait à l'origine des dégâts physiopathologiques rencontrés dans des états d'hyperglycémie de stress.

Cette thèse est basée sur plus de 190 articles de référence. Elle a pour but d'explorer les divers mécanismes de la glucotoxicité myocardique et de présenter leurs corrélations physiopathologiques et cliniques, afin de clarifier un sujet important dans l'explication du mauvais pronostic des patients avec défaillance cardiaque qui souffrent d'hyperglycémie de stress aux soins intensifs.

Métabolisme du glucose par les cardiomyocytes

Le myocarde est capable de cataboliser divers substrats en fonction des conditions physiologiques ou pathologiques qui lui sont imposés³²⁻³⁴. Il consomme des acides gras libres (AGL) comme substrat principal en condition de jeûn physiologique³²⁻³⁴. Ceux-ci sont la source de la majorité des molécules d'ATP produites par les cardiomyocytes³²⁻³⁴. Ce métabolisme des AGL se fait par le biais de la β -oxydation mitochondriale, et représente environ 60-90 % de la production d'ATP des cardiomyocytes³²⁻³⁴. La production d'ATP restante est assurée par la glycolyse ainsi que l'oxydation des corps cétoniques, du lactate et des acides aminés³²⁻³⁵. Le métabolisme du glucose et du lactate peut représenter jusqu'à 30 % de la source d'ATP myocardique à l'état basal^{32, 36}.

Pour transformer le glucose en ATP, le cardiomyocyte doit être capable de le capturer du milieu extracellulaire, qu'il fait par le biais de transporteurs transmembranaires spécifiques du glucose tels que le GLUT1 et GLUT4³⁵⁻³⁷. L'expression de GLUT1 est substrat dépendant, ce qui signifie que son expression augmente pendant la période de jeun et diminue en condition de pléthore, possiblement comme mécanisme protecteur face à une surcharge en glucose^{22, 38}. GLUT4 est un transporteur stocké dans des vésicules intracellulaires et dont l'exocytose est régulée par l'insuline mais également par les catécholamines via la stimulation α -adrénergique^{35, 38, 39}. Il est responsable de la majorité de l'absorption du glucose par le cardiomyocyte en état postprandial^{35, 37}. La translocation de GLUT4 est également couplée à la contraction myocardique via la voie AMPK^{35, 39, 40}.

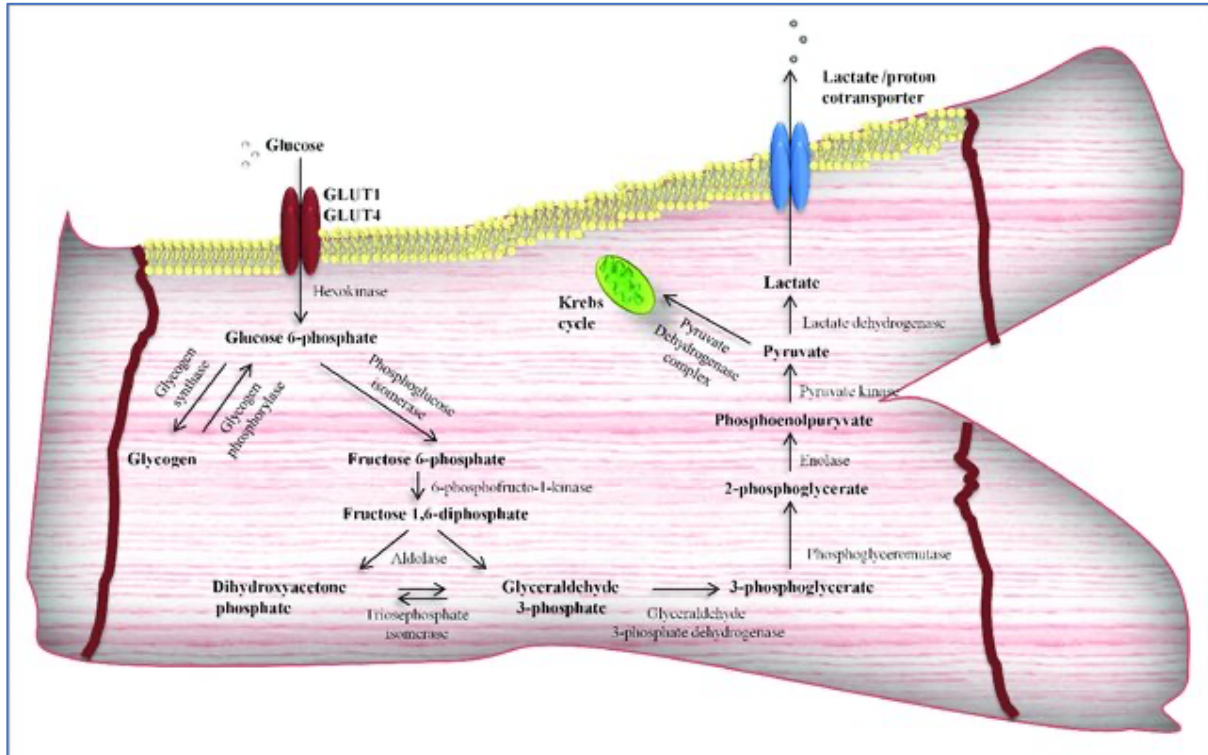
Des changements métaboliques ont lieu en présence d'états de déséquilibre de l'homéostasie comme lors d'hypoxie cellulaire ou d'ischémie^{1,32}. Nous assistons à un 'switch' du métabolisme myocardique de l'oxydation des AGL mitochondriaux vers la glycolyse³². Ce changement est énergétiquement plus favorable, car il nécessite une moindre consommation d'oxygène par unité d'ATP produite³².

Le métabolisme cellulaire en aérobie va finalement aboutir à la production physiologique d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) par le biais de la chaîne respiratoire. Ces dernières jouent un rôle clé dans certaines voies de signalisation intracellulaire du cardiomyocyte^{27,32}. D'autres sources d'ERO cardiomyocytaires proviennent de l'activité de la xanthine oxydase (XO), du découplage de la NO synthase, de l'activation de la NADPH oxydase, de l'activation de la voie du cytochrome P450 ou par autoxydation des catécholamines⁴¹. Des systèmes

antioxydants intracellulaires empêchent l'accumulation des ERO ainsi que la survenue subséquente de dégâts cellulaires^{28,29, 41,42}.

Figure 1

Métabolisme glucidique du cardiomyocyte⁴³.



Hyperglycémie en milieu de soins intensifs

Le patient hospitalisé au milieu de soins intensifs est sujet à divers agresseurs physiologiques tels que l'hypoxémie, l'hypovolémie, le sepsis, l'inflammation systémique, le jeun, l'ischémie qui participent à la défaillance multi-organique.^{1, 2, 44}. D'autres 'stresseurs' physiologiques ont également été incriminés, tels que l'utilisation de vasopresseurs, les cathétérismes artériels et veineux ainsi que l'utilisation d'une ventilation mécanique ou l'implantation d'assistance circulatoire^{1, 2, 44}. Les patients souffrant d'insuffisance cardiaque et de choc cardiogénique sont également affectés par ces stresseurs^{3, 4}. Ces derniers aboutissent à un état pro-inflammatoire avec relargage de cytokines, une sécrétion de cortisol et de glucagon, ainsi qu'une élévation de l'activité du système nerveux sympathique autonome avec le passage d'un état anabolique à catabolique^{1-4, 44}.

La sécrétion de ces hormones de stress d'origine hypothalamique et hypophysaire ainsi que périphériques, comme le cortisol, l'adrénaline, la noradrénaline et le glucagon, participe à la génération d'un état de résistance à l'insuline associé à une néoglucogenèse hépatique accrue et une glycogénolyse^{1,2, 44}. L'infarctus du myocarde compliqué par un choc cardiogénique est associé à un état d'hypoperfusion tissulaire qui aboutit à un état pro-inflammatoire, accompagné de la libération de cytokines et de molécules de stress cellulaire type 'DAMP's' (disease associated molecular patterns) qui participent au développement d'un état de résistance à l'insuline^{1,2, 45-50}.

Il semblerait qu'une toxicité médiée par le glucose, à la fois systémique et cardiaque^{1, 22, 23, 51-56}, soit en partie responsable du mauvais pronostic observé chez ces patients.

Hyperglycémie lors de l'infarctus aigu du myocarde

Une perturbation de la glycémie est présente chez environ 70% des patients avec syndrome coronarien aigu à l'admission^{6-8, 57, 58}. Sa présence est associée à un risque accru de mortalité intra-hospitalière, et cela indépendamment du statut diabétique préalable⁶. Plusieurs études montrent une corrélation directe entre les niveaux de glucose sanguin à l'admission et la mortalité chez les patients atteints d'infarctus du myocarde⁷⁻¹², notamment l'étude Cardshock qui a inclus des patients avec infarctus du myocarde compliqué d'un choc cardiogénique³. Cardshock a démontré une association entre la sévérité de l'hyperglycémie et la mortalité chez ces patients³. Cette association semble être indépendante de l'âge également¹⁰.

La présence d'une hyperglycémie lors d'infarctus du myocarde est un bon prédicteur du développement de complications post-infarctus¹⁹. En effet, les patients souffrant d'infarctus du myocarde avec hyperglycémie de stress ont une incidence plus élevée d'évolution en choc cardiogénique, de ré-infarctus, de dysfonction ventriculaire gauche ainsi que des territoires infarctés plus étendus^{6, 19-21, 57, 59}.

La correction de l'hyperglycémie semble être associée à une meilleure survie lors d'infarctus du myocarde comme le montre les résultats de certaines études telles que DIGAMI-I ou celle de Kosiborod et al.^{7, 59}. En effet, DIGAMI-I a montré une réduction relative de 30 % du risque de mortalité à un an⁷. Les bénéfices de la correction de la glycémie par le biais d'une insulinothérapie n'a, en revanche, pas pu être démontré dans les études DIGAMI-II ou celle de Wah Cheung et al.^{60, 61}.

Actuellement l'hyperglycémie est un marqueur établi de mauvais pronostic dans l'infarctus du myocarde, corrélé à la mortalité. En revanche, le débat subsiste quant à sa correction avec ou sans insuline. A ce sujet les données disponibles se contredisent.

Hyperglycémie de stress chez le patient diabétique avec ischémie myocardique

La mortalité de l'infarctus du myocarde et du choc cardiogénique est nettement plus importante chez les patients diabétiques que les patients non-diabétiques^{62, 63}. Cependant, pour des raisons encore peu claires, le pronostic de patients diabétiques atteint d'hyperglycémie de stress lors d'une ischémie myocardique, est meilleure que celui des patients non-diabétiques souffrant de la même affection^{6, 7, 57}. En effet, les patients diabétiques présentent des manifestations atténuées d'une élévation aiguë de la glycémie pendant un épisode d'infarctus du myocarde^{6, 7, 57}.

Plusieurs hypothèses physiopathologiques seraient susceptibles d'expliquer l'effet protecteur du diabète face à une situation d'hyperglycémie de stress. Premièrement, un patient diabétique a une probabilité plus élevée de recevoir de l'insuline en comparaison aux patients n'ayant pas de diabète^{6, 64, 65}. Ceci pourrait participer à un effet limitant l'augmentation des acides gras libres plasmatiques et par un effet antithrombotique associé à son utilisation dans certaines études^{6, 64, 65}. Deuxièmement, l'hyperglycémie chronique semble enclencher des

mécanismes adaptatifs protecteurs par un préconditionnement myocardique menant à une augmentation de l'expression du facteur de survie bcl-2⁶⁶.

Hyperglycémie de stress pendant un choc cardiogénique

Le choc cardiogénique est défini comme un état grave d'hypoperfusion tissulaire, résultant d'un débit cardiaque insuffisant et pouvant aboutir à une défaillance multiorganique^{67, 68}. Environ 80% des cas de choc cardiogénique sont attribués à une étiologie ischémique⁶⁹. Sa présence est associée à un pronostic sombre avec un taux de mortalité d'environ 40 à 60%^{70, 71}. C'est la principale cause de décès chez les patients victimes d'un infarctus du myocarde aigu^{19, 72}. La rupture de cordage tendineux et du septum interventriculaire ainsi que la tamponnade sont des causes à rechercher face au développement d'un choc cardiogénique d'origine ischémique⁷³.

La physiopathologie du choc cardiogénique implique une défaillance de la pompe myocardique, aboutissant à une chute de l'index cardiaque en dessous de 2.2 L/min/m²^{67,68}. Un état de choc froid, avec des mécanismes de compensation sympathiques et hormonaux vont alors s'installer afin de palier à cette chute du débit cardiaque^{1, 67, 68}. On assiste alors à une augmentation de l'activité du système nerveux sympathique avec une vasoconstriction des lits vasculaires périphériques, médiés par les récepteurs α -adrénergiques et une stimulation β_1 -adrénergique qui est à la fois inotrope et chronotrope positif^{1, 67, 68}. Une grande quantité d'hormones de stress vont ainsi être libérées et qui auront comme effet secondaire d'augmenter la glycémie par le biais de la neoglucogénèse hépatique et d'une glycolyse accrue^{1, 22, 44}. La sécrétion d'hormones de stress hypothalamiques, hypophysaires et contregulatrices, telles que le cortisol, l'adrénaline, la noradrénaline et le glucagon, participent toutes à la génération d'un état de résistance à l'insuline avec une production accrue de glucose hépatique et une dégradation du glycogène^{1, 2, 44}.

Figure 2

Physiopathologie du choc cardiogénique⁷⁴.

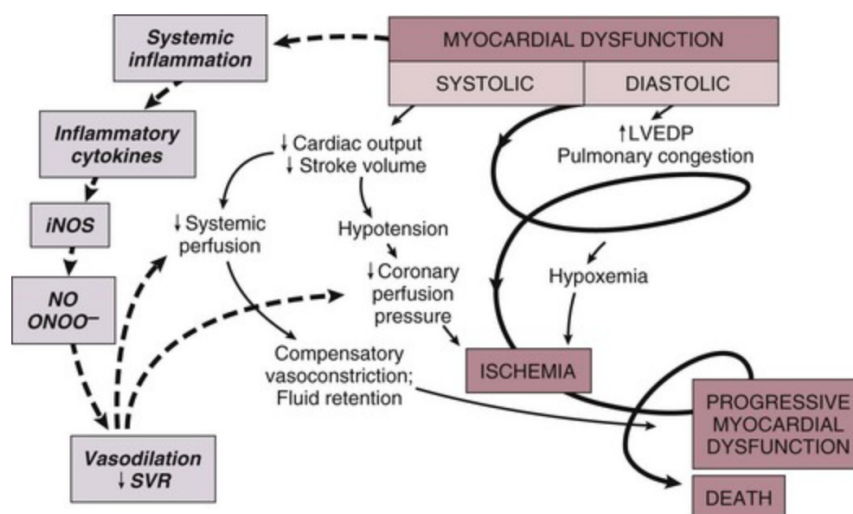


FIGURE 22.2 Expansion of the pathophysiologic paradigm of cardiogenic shock to include the potential contribution of inflammatory mediators. Inhibition of nitric oxide, however, has not been shown to be beneficial in patients with cardiogenic shock.¹⁴⁹ iNOS, inducible nitric oxide synthase; LVEDP, left ventricular end-diastolic pressure; NO, nitric oxide; ONOO⁻, peroxynitrite; SVR, systemic vascular resistance. (Adapted from Hochman JS: Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: Expanding the paradigm. *Circulation* 2003;107:2999.)

Le développement d'un STEMI et d'un choc cardiogénique est associé au développement d'un état pro-inflammatoire, conséquence de l'hypoxie et de l'ischémie tissulaire⁴⁵⁻⁵⁰. Cette dernière est accompagnée de libération de cytokines pro-inflammatoires et de motifs moléculaires associés aux dommages (DAMP) qui altèrent le pronostic du patient et peuvent potentialiser la résistance à l'insuline⁴⁵⁻⁵⁰. L'état vasoplégique accompagnant l'élaboration de ces cytokines explique pourquoi il existe une hétérogénéité d'index cardiaque parmi les non-survivants d'un choc cardiogénique⁴⁵⁻⁵⁰.

L'analyse rétrospective de l'essai clinique randomisé contrôlé IABP-SHOCK-II a permis de démontrer que la présence d'une hyperglycémie à l'admission d'un choc cardiogénique, est l'un des meilleurs prédicteurs de la mortalité à court terme^{4, 75}. De plus, le pic de glycémie semble être un prédicteur indépendant de la mortalité chez les patients avec infarctus du myocarde qui développent un choc cardiogénique^{4, 5, 75}. Le pic de glycémie ainsi que la variabilité glycémique semblent tous deux être néfastes^{4, 5, 75}. En effet, les survivants ont un profil de glycémie moins variable et avec des pics moins importants^{4, 5, 75}. Les patients avec infarctus du myocarde compliqué d'un choc cardiogénique et une hyperglycémie ont tendance à développer un lactate plus élevé, ont plus souvent besoin d'une réanimation cardiopulmonaire (RCP), sont plus souvent dépendants d'une ventilation artificielle et ont des taux de mortalité à court et longs termes plus élevés^{4, 5, 75}. Ceci est indépendamment du status diabétique^{4, 5, 75}.

Un des biais notables dans les études citées, est la prédominance de chocs cardiogéniques d'origine ischémiques^{4, 5, 75}. L'impact de l'hyperglycémie de stress dans le cadre de choc cardiogénique d'autres étiologies (myocardite, cardiomyopathie, toxique etc.) semble peu étudié.

Rôle de l'inflammation dans la défaillance cardiaque

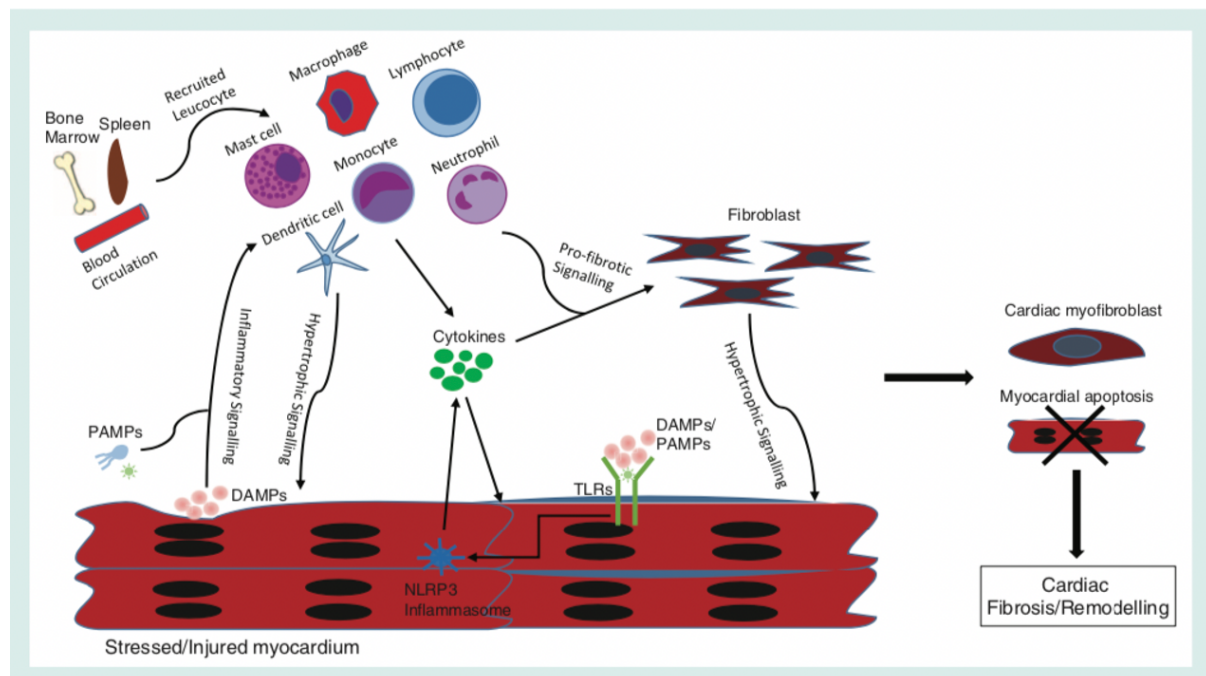
Le développement d'une insuffisance cardiaque est associé à la production de biomarqueurs inflammatoires⁴⁷⁻⁵⁰. Tant les patients avec insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée que les patients avec insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée sont concernés^{47-50, 76}. Ils développent un état pro-inflammatoire qui est associé à un niveau élevé de biomarqueurs inflammatoires circulants et qui est corrélé à la gravité de la maladie et à une mortalité accrue^{47-50, 76}. Les taux élevés de CRP chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque sont directement corrélés à la mortalité et semblent être un marqueur de sévérité⁴⁸. L'origine de ces cytokines pro-inflammatoires est variée et implique le plus souvent une inflammation dite 'stérile' mais peut également être provoquée par un sepsis sur translocation digestive observé lors d'insuffisance cardiaque aigue ou de choc cardiogénique^{77, 78, 79}.

L'augmentation de la tension pariétale accompagnant l'élévation de la postcharge du myocarde provoque une libération de DAMPs par les cardiomyocytes nécrotiques et stressés qui aboutit à une activation de l'immunité innée^{47, 80}. Ces molécules de stress activent la transcription de NFkB par le biais de récepteurs Toll et la voie de l'inflammasome et ainsi augmentent la synthèse de cytokines pro-inflammatoire^{47, 50, 80, 81}.

L'hypoperfusion tissulaire systémique qui accompagne le choc cardiogénique et l'insuffisance cardiaque aigue sévère est responsable de l'induction de phénomènes d'ischémie de reperfusion, menant également à un syndrome de réponse inflammatoire systémique^{47, 82, 83}. Elle est à la source de l'augmentation de l'expression de la synthase inductible d'oxyde nitrique (iNOs) par l'endothélium vasculaire et les cardiomyocytes, qui est responsable de l'état de vasoplégie^{47, 82-85}. Ce dernier phénomène, explique en partie pourquoi les états de chocs cardiogéniques avec issue fatale, présentent un index cardiaque souvent normal mais avec un profil variable de résistances vasculaires périphériques⁸²⁻⁸⁵. L'hypoperfusion du tube digestif mène également à l'augmentation de la perméabilité de l'intestin ischémique favorisant ainsi une translocation bactérienne et une inflammation systémique secondaire^{45, 77}.

Figure 3

Impact de l'inflammation dans l'insuffisance cardiaque⁴⁷.



Il existe une association entre l'élévation de la glycémie et le degré d'inflammation systémique observé lors d'un infarctus du myocarde⁸⁶⁻⁸⁸. Il a été démontré que le TNF- α induit un état de résistance à l'insuline par la perturbation de la voie de signalisation en aval du récepteur⁸⁹⁻⁹¹. L'élévation de la glycémie est corrélée au degré d'inflammation lors d'infarctus du myocarde comme le montre la corrélation de cette dernière avec le taux de leucocytes, la valeur de CRP et des taux d'IL-18^{88, 92-94}. L'hyperglycémie semble même aggraver l'ischémie de reperfusion, engendrant un phénomène d'amplification de la réponse inflammatoire⁹⁵.

Nous mentionnerons également l'impact des interventions thérapeutiques aux soins intensifs sur le développement d'un état pro-inflammatoire chez ces patients en défaillance ventriculaire^{1, 2, 96}. En effet, un certain nombre de ces patients auront recours à une assistance respiratoire de type ventilation mécanique ou une assistance ventriculaire telle qu'une circulation extracorporelle, un ballon intra-aortique de contreimpulsion ou une Impella^{1, 2, 96}. Ces interventions sont également susceptibles de contribuer à l'état inflammatoire du patient

critique^{1, 96}. Leur participation à la production de molécules de stress est également connue et contribue au développement d'une hyperglycémie de stress^{1, 2, 96}.

Le concept de la glucotoxicité myocardique

La 'glucotoxicité myocardique' est un terme qui regroupe l'ensemble des effets néfastes cardio-métaboliques observés sur le myocarde lors d'une élévation pathologique de la glycémie^{23, 32, 51-54, 97-101}. Elle est décrite en association avec une glucotoxicité systémique dans la majorité des cas^{23, 51-54, 97-101}. Cette glucotoxicité myocardique apporte une nouvelle dimension à celle de l'hyperglycémie de stress. Elle stipule que l'élévation de la glycémie contribue, par le biais d'une dérégulation du métabolisme cellulaire, à la pathogénèse de la défaillance myocardique^{23, 51-54, 97-101}. La correction de la glycémie avec une insulinothérapie semble contrecarrer certains des effets de la toxicité du glucose chez ces malades^{14, 18, 31}.

La glucotoxicité semble affecter la fonction myocardique en altérant à la fois la biologie moléculaire des cardiomyocytes et celle des cellules endothéliales^{4, 23, 51-54, 97-101}. Les données qui soutiennent cette hypothèse sont issues de modèles humains, animaux et in vitro de la cardiomyopathie diabétique^{23, 51-54, 97-101}. Il faut ainsi, distinguer la glucotoxicité aiguë de la glucotoxicité chronique qui est observée chez les patients avec diabète mellitus^{1, 22}. Les effets de la variabilité de la glycémie ainsi que ceux d'une élévation aiguë ou d'une exposition chronique à une hyperglycémie ne sont pas les mêmes. Le modèle de cardiomyopathie diabétique est un modèle de glucotoxicité et lipotoxicité chronique qui ne devrait pas être utilisé comme modèle unique dans l'élaboration des hypothèses sur les effets néfastes d'une hyperglycémie de stress aiguë chez des patients critiques avec défaillance myocardique aux soins intensifs.

Sur le plan moléculaire, nous savons dorénavant que des cellules endothéliales humaines exposées à des épisodes répétés et variables d'hyperglycémie in vitro présentent une augmentation du taux d'apoptose et une augmentation de la réponse au stress oxydatif^{24, 102}. Une élévation aiguë de la glycémie est associée à un shunt du glucose, via des transporteurs du glucose non-insulino-dépendant de type GLUT-1 au sein des tissus périphériques^{1, 22}.

L'expression de l'ARNm et du polypeptide GLUT-1 est augmentée dans les cardiomyocytes ischémiques²⁵. Ce phénomène pourrait participer au développement d'un état de surcharge glucosée dans le domaine intracellulaire du myocarde ischémique²⁵. Certaines cytokines participent également à l'uprégulation du GLUT-1 au sein de tissus musculaires et de cellules immunitaires lors d'états septique¹⁰³⁻¹⁰⁴. L'uprégulation de GLUT-1 cardiomyocytaire pourrait donc participer à l'élaboration de la toxicité du glucose chez les patients en défaillance cardiaque aux soins intensifs qui sont atteints d'ischémie myocardique et sepsis^{1, 25, 103-105}.

Hyperglycémie, stress oxydatif et voies métaboliques alternes

L'étude du modèle de la cardiomyopathie diabétique montre qu'une surcharge glucosée chronique aboutit à une activation de diverses voies métaboliques alternes telles que la voie des polyols, la biosynthèse des hexosamines et l'activation de la voie PKC^{19, 23, 26, 51, 53, 106-109, 110}. La participation de produits de glycation avancé, l'altération du métabolisme des acides gras libres ainsi que la perturbation du métabolisme du NO sont également impliqués dans la pathogénèse complexe de la cardiomyopathie diabétique^{19, 20, 51, 111-113, 114-116}. Leur participation dans des états d'hyperglycémie aiguë est peu connue.

L'activation de la voie polyol se fait par le biais de l'aldose réductase, qui converti le glucose en sorbitol^{26, 106, 107, 117}. Ce processus consomme du NADPH, ce qui épuise secondairement les niveaux de glutathion cytosolique^{23, 26, 51-54, 107, 117}. L'accumulation de sorbitol entraîne par la suite un stress cellulaire oxydatif et osmotique dans le modèle de la cardiomyopathie diabétique du rat^{23, 26, 51-54, 107, 117}. Celle-ci provoque une dysfonction contractile médiée par une perturbation du fonctionnement de la Sarcoplasmic/Endoplasmic Reticulum Calcium ATPase (SERCA) dans le cœur du rat¹¹⁸.

Une élévation chronique de la glycémie stimule la voie de biosynthèse des hexosamines, aboutissant à une génération cytosolique de N-acétylglucosamine (GlcNAc)^{23, 51}. La présence de O-GlcNAc est impliqué dans la modification post-traductionnelle de diverses protéines cardiomyocytaires dont le phospholambdan, la protéine SERCA, les filaments d'actine ainsi que la protéine kinase dépendante du calcium/calmoduline^{23, 51, 53, 110, 118}. Nous observons ainsi une dysfonction systolique et diastolique dans la cardiomyopathie diabétique qui semble en partie expliqués par ces modifications apportées sur des protéines structurales du sarcolemme^{23, 51, 53, 110, 118}.

L'hyperglycémie induit une activation de la protéine kinase C (PKC) cardiomyocytaire chez les patients avec cardiomyopathie diabétique^{19, 51, 119-121}. Cette activation survient par le biais de l'augmentation de la synthèse du diacylglycérol (DAG), produit du métabolisme du glucose à travers la glycolyse^{19, 51, 122}. La PKC ira à son tour activer diverses cibles intracellulaires aboutissant à l'élaboration et l'activation du VEGF, TGF- β 1, PAI-1, de la phospholipase A2, de la NADPH oxydase, de la Na/K ATPase ainsi que le NF κ B¹²². Son activité est également observée dans la pathogénèse de la néphropathie diabétique¹²². Une élévation aigue et chronique de la glycémie sont tous deux capables d'induire l'activation de la PKC¹²². La PKC est directement responsable l'activation de la NADPH oxydase, aboutissant à la génération de ROS myocardiques^{19, 51, 100}. L'activation de la PKC dans le cœur diabétique est responsable de l'activation de voies impliqués dans la fibrose et la croissance cellulaire^{19, 51, 119-121, 123, 124}. Elle induit une hypertrophie myocardique pathologique avec apoptose cardiomyocytaire^{19, 51, 119-121, 123, 124}. Ces phénomènes ont été corrélés à la présence d'une dysfonction systolique et diastolique observée dans le modèle de la cardiomyopathie diabétiques^{51, 124}. Ces mêmes mécanismes pourraient être responsable de la glucotoxicité myocardique observée lors d'hyperglycémie de stress chez les patients avec atteintes cardiaques aux soins intensifs.

Une étude fondamentale publiée dans le "American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology" en 2011, a démontré que l'hyperglycémie de stress aggravait les lésions d'ischémie-reperfusion chez le modèle de rongeur transplanté pulmonaire à travers l'activation du récepteur RAGE¹²⁵. L'absence de récepteur RAGE atténue l'ischémie-reperfusion lors d'hyperglycémie¹²⁵. En effet, il est déjà démontré que l'activation du récepteur RAGE stimule directement l'activité de la NADPH oxydase, potentialisant la formation d'espèces réactives à l'oxygène^{19, 51, 111}.

La résistance à l'insuline en milieu de soins critiques

L'environnement des soins intensifs (par le biais de dispositifs invasifs tels que cathéters, ventilation mécanique, circulations extracorporelles etc.) ainsi que de la sévérité des pathologies rencontrées (état de choc, hypoxémie, arrêt cardiaque, accident vasculaire

cérébral etc.) créent un état propice au développement de la résistance à l'insuline^{1, 2}. L'interaction entre les divers hormones de stress telles que le cortisol, les catécholamines et le glucagon participe à l'augmentation de la glycémie par le biais de l'augmentation de la néoglucogenèse hépatique^{1, 2}. Se rajoute au tableau la dimension de l'inflammation qui, par le biais du TNF- α et d'autres cytokines, participent à la résistance à l'insuline⁸⁹⁻⁹¹. Cette dernière résulte en une diminution de la translocation du GLUT4 à la membrane plasmique du cardiomyocyte, réduisant ainsi la disponibilité intracellulaire de substrats glycolytique^{1, 2, 20}. Ceci implique la nécessité d'un 'shift métabolique' vers les voies de la β -oxydation, qui requiert une consommation d'oxygène supérieure à celle de la glycolyse^{1, 2, 20}. L'utilisation préférentielle d'acides gras libres, au défaut du glucose, lors d'états de résistance à l'insuline, augmente la consommation myocardique d'oxygène²⁰. Cette dernière semble augmenter le risque d'arythmie maligne, participe à la dysfonction ventriculaire gauche et péjore l'état d'ischémie sous-jacent^{20, 114, 115}.

Figure 4

Physiopathologie de la glucotoxicité myocardique³⁰.

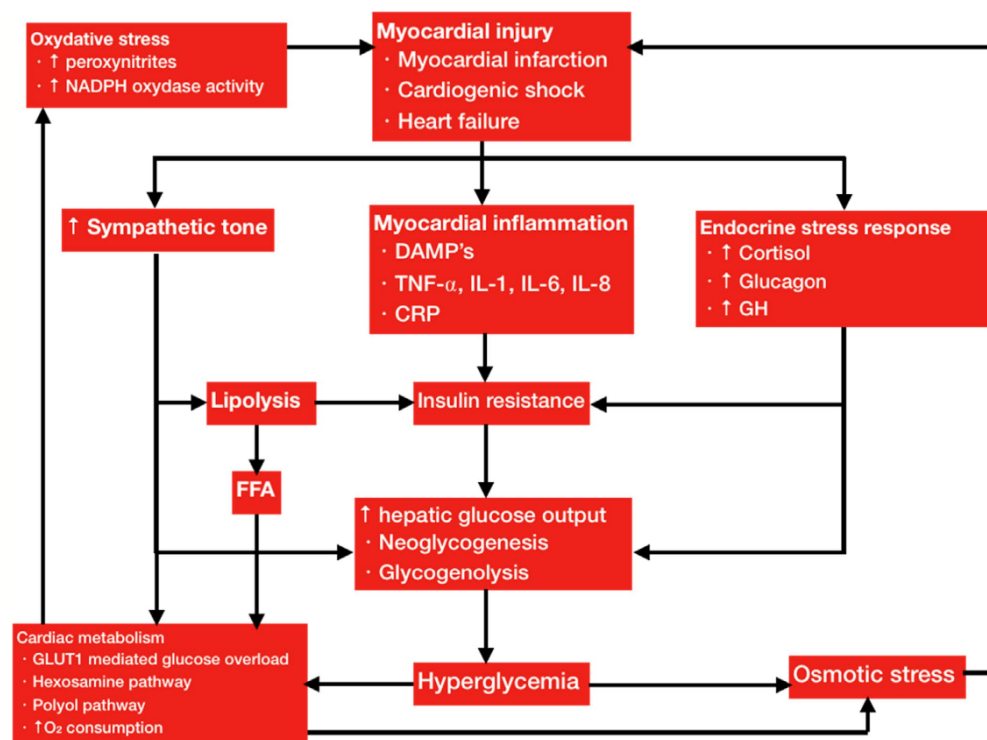


FIGURE 2 Pathophysiology of stress hyperglycemia and cardiac glucotoxicity

Effet pro-coagulant de l'hyperglycémie de stress

Un effet pro-coagulant de l'hyperglycémie est décrit et causé par divers mécanismes physiopathologiques. Ces effets prothrombotiques seraient susceptibles d'expliquer en partie le mauvais pronostic de patients atteints d'infarctus du myocarde ou de chocs cardiogéniques présentant une hyperglycémie¹²⁶⁻¹³⁰. L'hyperglycémie module la transcription de facteurs de la coagulation tels que les facteurs VII et VIII, le facteur tissulaire et perturbe la couche de glycocalyx endothélial¹²⁶⁻¹³⁰. Un effet activateur des plaquettes est également proposé¹²⁶⁻¹³⁰.

Chez les patients diabétiques, la glycation non enzymatique des facteurs de coagulation participe également à la pathogenèse de l'état prothrombotique¹²⁶.

D'autres travaux démontrent que l'état procoagulant est expliqué par un effet synergique de l'hyperglycémie et de l'hyperinsulinisme^{126, 131}. Une hyperglycémie aiguë chez les patients sans diabète augmente l'activité procoagulante du facteur VII et augmente les complexes thrombine-antithrombine ainsi que le facteur tissulaire soluble (sTF) de manière indépendante de l'insuline^{126, 131}. L'hyperinsulinisme est, quant à elle, corrélée à des taux plasmatiques de PAI-1 plus élevés, entraînant ainsi l'inhibition de la fibrinolyse et participant au terrain prothrombotique^{126, 131}.

D'un point de vue clinique, une glycémie à l'admission de plus de 7,0 mmol/L chez les patients atteints d'infarctus du myocarde, a été liée à une augmentation significative des taux de complexes thrombine-antithrombine et de l'activation plaquettaire, mesurée par les niveaux de ligand CD40 soluble^{126, 132}.

L'impact de l'insuline sur l'hyperglycémie de stress lors de défaillance ventriculaire

L'insuline est une hormone peptidique anabolisante, sécrétée de manière physiologique par les cellules β du pancréas durant la période postprandiale en réponse à une élévation de la glycémie, des acides gras ou d'acides aminés¹³³. Elle exerce des effets systémiques ainsi que cardiovasculaires qui sont variés et parfois contraires. Ceci pourrait expliquer pourquoi, à l'heure actuelle, le bénéfice de son utilisation sur la mortalité cardiovasculaire lors d'hyperglycémie de stress demeure très controversée^{7, 30, 60, 61, 134-138}. Son application thérapeutique dans le traitement du diabète mellitus est corrélée à un pronostic plus sombre chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère¹³⁹. Il n'est pas clair si l'emploi de l'insuline chez le patient avec diabète mellitus est un marqueur de sévérité ou si son utilisation augmente la mortalité dans l'insuffisance cardiaque avancée¹³⁹. La prise chronique d'insuline, chez le patient atteint de diabète, semble associée à une diminution de la mortalité attribuée aux complications microvasculaires¹⁴⁰. En revanche, un des effets secondaires principaux observés sont une prise de poids avec lipodystrophie¹⁴¹. Ces derniers seraient susceptibles d'aggraver le pronostic des patients diabétiques par des mécanismes de lipotoxicité^{140, 141}.

Effets physiologiques cardiovasculaires de l'insuline

L'insuline exerce un effet inotrope positif sur le myocarde^{31, 142-147}. Celui-ci est dose dépendant et médié par des mécanismes calcium et non-calcium dépendant et indépendant d'une stimulation β -adrénergique ou de l'activité de la glycolyse^{31, 142-147}. Elle est capable d'augmenter transitoirement les niveaux de calcium intracellulaire en renforçant l'activité de l'échangeur sodium-calcium sur le sarcolemme des cardiomyocytes^{116, 144, 146}. Ceci augmente la teneur en calcium du réticulum sarcoplasmique via une activation de SERCA^{116, 144, 146}.

L'insuline exerce également des effets anti-inflammatoires, antioxydants et vasodilatateurs^{31, 142, 148}. L'administration d'insuline lors d'un infarctus aigüe du myocarde avec élévation du segment ST semble associée à une diminution des taux de CRP jusqu'à 40% et à une diminution de la protéine amyloïde sérique durant les 24 premières heures^{31, 149, 150}. Le mécanisme physiopathologique anti-inflammatoire semble être médié par l'inhibition des

voies MAPK, JNK et NFκB, entraînant une diminution des taux plasmatiques de l'IL-6, TNF-α ainsi que des molécules d'adhésion endothéliales^{31, 142}.

L'insuline semble diminuer également la sévérité des lésions d'ischémie et reperfusion en agissant sur les voies de stress cellulaire et apoptose^{142, 151, 152, 153}. Dans le modèle animal de l'ischémie et reperfusion myocardique, l'administration d'insuline augmente l'expression d'une protéine chaperon clé, HSP70¹⁵³. Cette dernière fait partie la famille des protéine du choc thermique¹⁵³. L'administration d'insuline induit une augmentation de l'expression de HSP70 et une translocation de cette dernière, avec la dystrophine, vers la membrane plasmique¹⁵³. Cette translocation semble favoriser l'activation de voies de signalisation cellulaire pro-survie¹⁵³. D'autres voies de signalisation de survie cellulaires sont activées par l'activation du récepteur à l'insuline, notamment RISK (Reperfusion injury salvage kinase (RISK)). L'activation de RISK par le biais de l'insuline induit une translocation de l'hexokinase cardiomyocytaire vers la membrane mitochondriale. L'hexokinase transloquée supprime donc la génération de ROS par la voie de l'hexosamine et inhibe la libération du cytochrome C dans le cytosol, empêchant ainsi l'activation des caspases et l'activation des voies pro-apoptotiques^{92, 144, 145}. Ces événements sont corrélés à une récupération myocardique plus courte lors d'ischémie de reperfusion^{92, 144, 145, 153}.

La vasodilatation coronarienne et systémique sont des effets connus de l'administration d'insuline chez le modèle animal^{142, 148}. Ces effets sont médiés par l'augmentation de la synthèse de NO via la NO synthase endothéliale^{142, 148}. Leur effet synergique est susceptible d'améliorer la perfusion myocardique tout en diminuant la consommation myocardique d'oxygène par une diminution de la postcharge^{142, 148}.

L'administration de glucose-insuline et potassium a initialement démontré un bénéfice à l'échelle animal¹⁵⁴⁻¹⁵⁸. Les premières séries de cas humaines ont également dévoilées des résultats encourageants¹⁵⁹⁻¹⁶². Le GIK est associé à une atténuation des modifications électrocardiographiques durant un épisode d'ischémie, une diminution de la zone d'infarctissement, une baisse de l'incidence d'arythmies ainsi qu'une amélioration de la fonction systolique et diastolique du ventricule gauche¹⁵⁴⁻¹⁵⁸. On note une atténuation de l'élévation plasmatique des concentrations d'acides gras libres dans certaines études animales et également chez l'humain¹⁶³⁻¹⁶⁴.

Figure 5

Résumé des potentielles différentes voies métaboliques impactés chez le cardiomyocyte lors d'hyperglycémie de stress³⁰.

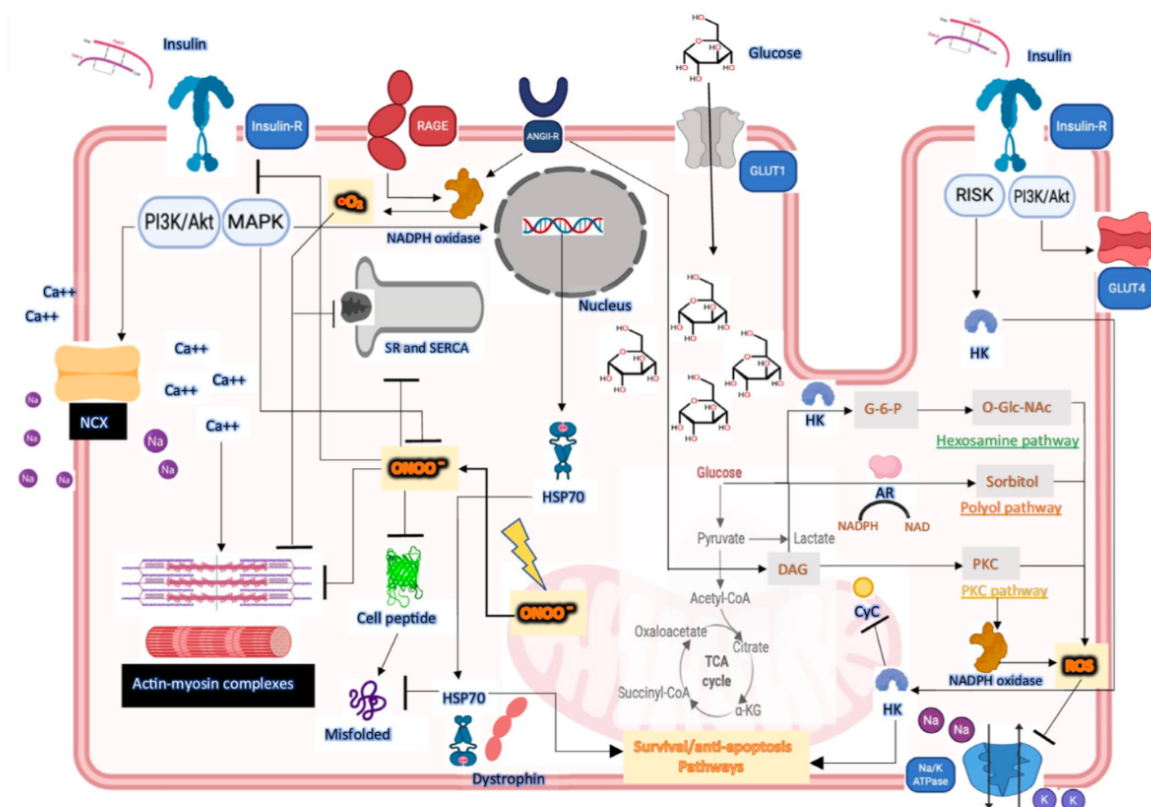


FIGURE 1 In states of acute physiological stress, glucose is shunted into cardiomyocytes via upregulated GLUT-1. Glucose is metabolized via glycolytic and non-glycolytic pathways, generating reactive oxygen species that target intracellular proteins that activate apoptotic pathways. The positive inotropic effects of insulin are mediated by the activation of the insulin receptor PI3 K/Akt pathway, leading to increased activity of NCX (a sodium-calcium exchanger) and intracellular calcium accumulation. Insulin also counteracts the negative effects of peroxynitrite by inhibiting apoptotic pathways in cardiomyocytes. Part of this effect is mediated through the increased expression of HSP70 and its preferential localization to the plasma membrane with dystrophin. Insulin receptor activation also leads to the translocation of hexokinase (HK) to the mitochondrial membrane, where it exerts its cardioprotective effects via three mechanisms: (a) suppressing the generation of ROS, (b) inhibiting the release of cytochrome C (CyC) into the cytosol, and (c) inhibiting the formation of mitochondrial pores

Évidence clinique sur l'utilisation de l'insuline chez les patients avec atteintes cardiovasculaires

Dans le syndrome coronarien aigue, deux études et une méta-analyse des années 1990 (DIGAMI, ECLA-GIK) ont montrés un bénéfice de l'administration d'insuline sur la diminution de la mortalité avec une cible glycémique moyenne entre 6.9 et 10.9 mmol/L^{7, 165, 166}. Une diminution significative de la mortalité lors d'administration de l'insuline dans l'infarctus du myocarde était objectivée par DIGAMI-I et l'étude ECLA^{7, 166}. A noté que l'effet protecteur sur la mortalité dans l'étude DIGAMI n'était que tardif et après une année de suivie, chez des patients avec une période intervenonelle courte inférieur à 72h durant la période peri-infarctus⁷.

DIGAMI-II et HI-5 n'ont pas démontré de bénéfices sur la mortalité de l'insulinothérapie pour une hyperglycémie de stress chez les patients atteints d'infarctus du myocarde^{60, 61}. DIGAMI-II n'a inclus, en revanche, que des patients avec infarctus du myocarde et diabète de type II⁶¹. Ceci rend la comparaison des données avec ceux souffrant d'hyperglycémie de stress, impossible⁶¹. HI-5 n'a pas démontré de différences significatives sur la mortalité de patients atteints d'infarctus du myocarde traités par insuline pour des cibles glycémiques pré-définies⁶⁰. En revanche, les patients avec infarctus du myocarde qui ont reçu de l'insuline avaient une incidence d'insuffisance cardiaque et de ré-infarctissement à 3 mois qui était

significativement plus faible⁶⁰. Encore une fois, les patients souffrants de diabète avec une hyperglycémie de stress, étaient protégés dans l'étude HI-5, avec un taux de ré-infarctus moindre par rapport aux patients sans diabète⁶⁰.

L'essai clinique randomisé contrôlé BARI-2D, publié dans le NEJM en 2009, a investigué l'impact d'une revascularisation rapide chirurgicale ou par angioplastie, suivi d'un traitement médicamenteux, versus un traitement médicamenteux seul chez des patients diabétiques avec maladies coronariennes chroniques et stables¹³⁶. L'intervention était par la suite suivie d'un traitement antidiabétique optimisé¹³⁶. L'optimisation du traitement antidiabétique s'est fait soit par un traitement d'antidiabétiques oraux sensibilisateurs à l'insuline ('insuline sensitization') soit par insulinothérapie seule ('insuline provision')¹³⁶. L'essai clinique n'était pas conçu pour investiguer une méthode de revascularisation contre l'autre. Il était par contre relativement puissant avec une randomisation de plus de 2368 patients¹³⁶. L'étude conclu que parmi les patients diabétiques avec une maladie coronarienne chronique, la mortalité est la même quelque soit l'intervention thérapeutique (chirurgicale vs angioplastie vs médicamenteux)¹³⁶. Un bénéfice en terme de nombre d'événements cardiovasculaires et d'infarctus du myocarde non-fatal était tout de même noté dans le groupe chirurgie comparé au traitement médicamenteux seul¹³⁶. Parmi les patients ayant bénéficiés d'une revascularisation chirurgicale, l'utilisation d'insuline (insuline provision) était associée à une diminution significative du taux d'événements cardiovasculaires non-fatals, sans qu'il y ait de différence significative en terme de mortalité¹³⁶. Une incidence plus élevée d'hypoglycémie était également documentée dans le sous-groupe d'intervention chirurgicale ayant bénéficié d'insuline¹³⁶. Ces résultats sont interprétables chez des patients diabétiques avec contrôle glycémique adéquat. L'extrapolation durant la phase aiguë avec hyperglycémie de stress reste incertaine.

L'étude POL-GIK n'a pas démontré de bénéfice de l'insuline sur la mortalité cardiovasculaire dans le contexte d'infarctus du myocarde¹⁶⁷. L'analyse à quant-à elle démontré une surmortalité d'origine non-cardiaque dans le groupe GIK chez les patients atteints d'infarctus du myocarde, menant à l'arrêt précoce de l'étude¹⁶⁷. Les résultats décevants sont expliqués par les auteurs comme étant en lien avec le régime GIK trop faiblement dosé ainsi qu'une sur-représentation de patients catégorisés de 'bas risque' cardiovasculaire¹⁶⁷.

L'administration de glucose-insuline-potassium (GIK) montrent des résultats conflictuels dans l'arrêt cardiaque pré-hospitalier, l'infarctus du myocarde et la chirurgie cardiaque^{137, 138, 167, 168}. CREATE-ECLA est l'étude randomisée contrôlée la plus grande, publiée en 2005 dans le JAMA, au sujet de l'effet du GIK dans les premiers 12h d'un infarctus aigu du myocarde à élévation du segment ST¹³⁷. Après inclusion de plus de 20 000 patients d'âge moyen de 58.6 ans, l'administration de GIK n'a pas démontré d'effet significatif sur la mortalité, le taux de ré-infarctus, l'incidence de choc cardiogénique, l'incidence de dysfonction ventriculaire gauche ou sur le taux d'arrêts cardiaques¹³⁷.

D'autres auteurs tels que Rafael diaz et al. n'ont également pas retrouvé de bénéfice à l'administration du GIK durant la période peri-infarctus¹⁶⁹. En 2012, Harry P Selker et al. dans l'étude IMMEDIATE ont testé le GIK en administration préhospitalière du syndrome coronarien aigu¹⁷⁰. Leurs résultats, également décevants, n'ont pas réussi à démontrer de

bénéfice en terme de survie à 30 jours sur la progression de l'infarctus du myocarde ou sur d'incidence d'arrêt cardiaque¹⁷⁰.

L'étude ORIGIN publié dans le NEJM en 2012 a tenté de mesurer l'impact d'une insulinothérapie chez des patients avec facteurs de risques cardiovasculaires et une intolérance au glucose ou diabète mellitus avéré, sur l'incidence de complications cardiovasculaires¹⁷¹. Après inclusion de plus de 12 537 patients, et un suivi médian de 6.2 ans, les auteurs ont pu conclure qu'une insulinothérapie n'apporte pas de bénéfice cardiovasculaires par rapport au traitement standard. Ils ont pu tout de même remarquer une incidence moindre de diabète inaugural¹⁷¹. Un taux plus important d'épisodes d'hypoglycémie et une prise pondérale était objectivé dans le groupe randomisé à l'insuline¹⁷¹.

Les études les plus récentes se focalisant sur l'utilisation du GIK en préconditionnement ou spécifiquement en chirurgie cardiaque, ont démontré des résultats plus favorables¹⁷². En effet, la meta-analyse de Li Q et al. en 2020, concernant l'utilisation du GIK en chirurgie cardiaque a démontré un bénéfice en terme de réduction de la mortalité et de baisse de l'incidence d'infarctus post-opératoire¹⁷². L'utilisation du GIK dans cette meta-analyse était également associée à un recours moindre à un traitement inotrope positif, un séjour hospitalier en milieu de réanimation plus court et une incidence de fibrillation auriculaire post-opératoire plus faible¹⁷².

Une méta-analyse récente, réalisée par nos collègues anesthésistes genevois en 2022, a montré également des bénéfices du GIK dans la réduction de l'incidence de l'infarctus du myocarde post-opératoire, de l'incidence de l'insuffisance rénale aiguë et une baisse du séjour hospitalier¹⁶⁸. Leur méta-analyse a également démontré que les patients ayant bénéficié de GIK périopératoire présentaient un index cardiaque significativement plus élevé ainsi qu'un meilleur contrôle glycémique¹⁶⁸. Les effets bénéfiques du GIK étaient cependant uniquement présents chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie des coronaires et avec un débit de GIK était supérieur à 2 UI/Kg/min¹⁶⁸. Les auteurs ont même terminé par déclarer que leurs résultats manquaient de puissance statistique et étaient confrontés à l'hétérogénéité importante des différentes définitions concernant les outcomes mesurés¹⁶⁸.

Inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose-2 (i-SGLT-2) et atteintes cardiovasculaires

Les iSGLT-2 sont une classe d'antidiabétiques oraux, agissant par inhibition du cotransporteur SGLT-2 au niveau du tubule proximal du rein^{173, 174}. Par ce mécanisme, ils induisent une glucosurie et une natriurèse avec un effet diurétique et aquarétique¹⁷³. Ces propriétés sont exploitées dans le traitement du diabète de type II¹⁷³. En effet, leur utilisation est associée à un meilleur contrôle glycémique parmi les patients atteints de diabète de type II, ainsi qu'une perte de poids et un meilleur contrôle de la pression artérielle¹⁷³. Les iSGLT-2 induisent également une augmentation de la cétogénèse hépatique, favorisant ainsi l'utilisation de corps cétoniques comme substrat énergétique¹⁷³. Leur effet néphroprotecteur est dorénavant bien établi et intervient par le biais d'une majoration du feedback tubuloglomérulaire qui a comme conséquence une diminution des pressions intraglomérulaires avec un effet antiprotéinurique¹⁷³. On note une baisse initiale du débit de filtration glomérulaire, qui sera suivie d'une atténuation significative du déclin du DFG à long terme¹⁷³.

Figure 6

Effets des inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose-2 (i-SGLT-2)¹⁷³.

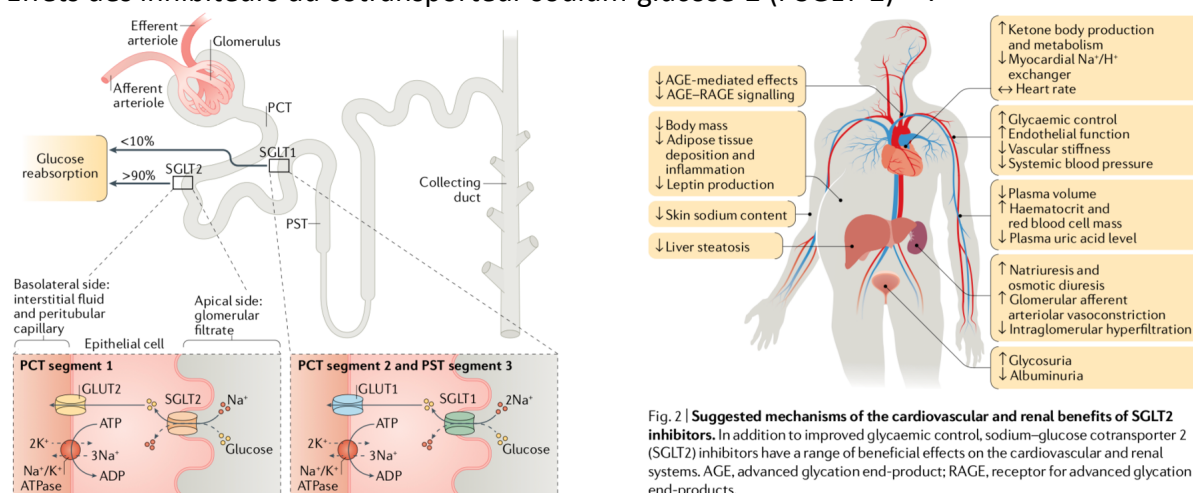


Fig. 2 | **Suggested mechanisms of the cardiovascular and renal benefits of SGLT2 inhibitors.** In addition to improved glycaemic control, sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors have a range of beneficial effects on the cardiovascular and renal systems. AGE, advanced glycation end-product; RAGE, receptor for advanced glycation end-products.

Grace à leur succès mondial, les iSGLT-2 sont maintenant reconnus comme une des pierres angulaires du traitement de l'insuffisance cardiaque, qu'elle soit à fraction d'éjection ventriculaire gauche préservée ou diminuée¹⁷⁵. Les trois essais cliniques randomisés EMPA-REG, DAPA-HF et EMPEROR, sont des exemples d'études puissantes ayant démontré un bénéfice significatif de l'utilisation des iSGLT-2 dans l'insuffisance cardiaque chronique à fraction d'éjection diminuée¹⁷⁶⁻¹⁷⁸. Elles ont démontré une nette diminution de la mortalité cardiovasculaire et de réduction des taux d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque¹⁷⁶⁻¹⁷⁸. D'autres études telles que DECLARE ont également montré une baisse significative des outcomes cardiovasculaires¹⁷⁹. A noté une protection, aussi bien cardiovasculaire que rénale, dans les études CREDENCE, CANVAS, EMPA-REG, DECLARE-TIMI et DAPA-CKD¹⁷⁸⁻¹⁸².

DELIVER et EMPEROR-Preserved ont démontré un effet protecteur des iSGLT-2 parmi les patients atteints d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche préservée^{183, 184}. L'empagliflozine a bien démontré une diminution de la mortalité cardiovasculaire ainsi que de l'incidence d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque parmi des patients avec insuffisance cardiaque chronique à FEVG préservée. Cet effet a été retrouvé indépendamment du status diabétique.

Plusieurs hypothèses physiopathologiques sur les bénéfices des iSGLT-2 existent¹⁷³. Nous pouvons mentionner en premier lieu, l'effet diurétique de ces molécules qui associent un effet natriurétique avec une excrétion d'eau libre à une diurèse osmotique¹⁷³. Ce dernier pourrait participer à la baisse de la surcharge hydrosodée des malades atteints d'insuffisance cardiaque¹⁷³. Les iSGLT-2 pourraient être responsables d'un remaniement du métabolisme énergétique du cardiomyocyte vers une consommation prédominante de corps cétoniques, plus énergétiquement avantageux comparés aux acides gras libres¹³⁷. Les effets sur la baisse de la pression artérielle ainsi que la rigidité vasculaire participent à la baisse de la postcharge du ventricule gauche¹³⁷. Les iSGLT-2 diminuent l'activité de l'échangeur Na/H du cardiomyocyte (NHE-1), altérant le fonctionnement de l'échangeur NCX et menant à une diminution du calcium et sodium cytosolique^{173, 174}. Nous mentionnerons également l'effet des iSGLT-2 sur la perte pondérale et la diminution du degré de stéatose hépatique¹⁷³. Ces

derniers seraient susceptibles de diminuer l'inflammation ainsi que les effets de la lipotoxicité sur le stress oxydatif myocardique¹⁷³.

Figure 7

Résumé des études sur les iSGLT-2¹⁸⁵.

	TABLEAU 1Résumé des études randomisées							
ADO: antidiabétiques oraux; AIT: accident ischémique transitoire; ANCA: anticorps anticytoplasme des neutrophiles; ASKD: End-Stage Kidney Disease; ATCD: antécédent; CRT: thérapie de resynchronisation cardiaque; DAI: défibrillateur automatique implantable; DFGe: débit de filtration glomérulaire estimé; ECR: essai clinique randomisé; FEVG: fraction d'éjection du ventricule gauche; IM: infarctus du myocarde; IRC: insuffisance rénale chronique; IRT: insuffisance rénale terminale; iSGLT2: inhibiteurs du SGLT2; IVU: infections des voies urinaires; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; MACE: Major Adverse Cardiac Events; NYHA: New York Heart Association; SCA: syndrome coronarien aigu; SGLT2: cotransporteur du sodium-glucose de type 2; SRAA: système rénine-angiotensine-aldostérone; UACR: rapport urinaire d'albumine-créatinine.								
	EMPA-REG	CANVAS	DECLARE	DAPA-HF	EMPEROR	CREDESCENCE	DAPA-KD	SCORED
Nombre de patients	7020	10 142	17 160	4744	3730	4401	2400	10 584
Agent pharmacologique	Empagliflozine	Canagliflozine	Dapagliflozine	Dapagliflozine	Empagliflozine	Canagliflozine	Dapagliflozine	Sotagliflozine
Follow-up	3,1 ans	188 semaines	4,2 ans	1,5 an	1,3 an	2,6 ans	2,4 ans	Interrompu après 1,3 an
Critères d'inclusion	Diabète de type 2 avec: • HbA1c 7-9% si absence d'ADO/insuline < 12 semaines • HbA1c 7-10% si ADO/insuline préalable IMC < 45 DFGe > 30 ml/min/1,73 m ² Maladie CV	Diabète de type 2 avec: HbA1c 7-10,5 % Maladie CV ou facteur de risque CV Absence de traitement antihyperglycémiant OU Monothérapie d'antihyperglycémiant	Diabète de type 2 avec: • Maladie athéromateuse • Facteurs de risque CV	IC chronique avec DFGe < 40 % Patients diabétiques et non diabétiques	IC chronique avec DFGe < 40 % Diabétique et non diabétique Hospitalisation pour IC < 12 mois	Diabète de type 2 IRC avec DFGe 30-90 ml/min/1,73 m ² UACR > 300 à 5000 mg/g CLCr 30-90 ml/min/1,73 m ² Prétraité par inhibiteur SRAA 4 semaines HbA1c 6,5-12 %	Patients diabétiques et non diabétiques UACR 200-5000 mg/g IRC avec DFGe 25-75 ml/min/1,73 m ² Traitement par inhibiteur SRAA 4 semaines	Diabète de type 2 avec HbA1c > 7 % IRC avec DFGe 25-60 ml/min/1,73 m ² + albuminurie Facteurs de risque CV
Critères d'exclusion	Mauvais contrôle glycémique (glycémie > 11 mmol/l à jeun) Hépatopathie DFGe < 30 ml/min/1,73 m ² Cancer actif Corticostéroïde ou thyroïdite < 6 semaines	Diabète de type 1 ATCD d'acidocétose ATCD d'algofrénie/diète pancréatiques DFGe < 30 ml/min/1,73 m ² Espérance de vie < 2 ans VIH ou cancer actif ou maladie hématologique	DFGe < 60 ml/min/1,73 m ² Hématurie, IU basses à répétition Grossesse Événement CV aigu < 8 semaines avant randomisation	Diabète de type 1 Hypotension artérielle (TAS < 90 mmHg) IRC sévère avec DFGe < 30 ml/min/1,73 m ² IC aiguë/hospitalisation < 4 semaines pour IC, SCA, AVC/AIT < 3 mois Effets secondaires intolérables des iSGLT2	SCA ou AVC/AIT < 90 jours IC aiguë Assistance ventriculaire Sur liste de transplantation cardiaque Cardiomyopathie: infiltrative, hypertrophique implantation DAI ou CRT < 3 mois	IRC non diabétiques Transplantés rénaux Hémodialyse IRC sous immunosuppresseurs IC NYHA IV, IM, angor instable Revascularisation < 12 semaines	Diabète de type 1 IC NYHA IV Polykystose rénale Néphrite lupique Vasculite à ANCA Traitement immunomodulateur pour néphropathie Espérance de vie < 2 ans	ATCD acidocétose/état hyperosmolaire Traitement hypoglycémiant mal adapté Projet d'initiation d'iSGLT2 durant étude Utilisation d'iSGLT2 < 1 mois avant ECR IC terminale ou HTA stade III non contrôlé ATCD d'hémodialyse/transplantation rénale Grossesse
Critères de jugement primaires	Composite de temps au premier décès de cause CV, temps au premier IM ou AVC non fatal	Composite de mortalité CV et de survie d'IM ou AVC non fatal	Composite de mortalité CV (MACE) et hospitalisation pour IC	Composite de mortalité CV et hospitalisation pour IC ou consultation en urgence pour une IC	Composite de mortalité CV + hospitalisation pour une IC	Composite rénal de: • Survie d'une IRT • Dédoublement de créatinémie • Mortalité CV ou rénale	Baisse persistante > 50% DFGe Survie d'une IRT Mortalité rénale ou CV	Composite CV de: • Mortalité totale d'origine CV • Hospitalisation pour une IC • Consultation en urgence pour une IC
Critères de jugement secondaires	Critères de jugement primaires et temps au premier angor instable Hospitalisation pour IC Mortalité de toute cause Mortalité CV Évolution HbA1c depuis baseline Évolution de poids et pression artérielle	Mortalité de toute cause et CV Progression d'albuminurie Diminution persistante du DFGe > 40 % Survie d'ESKD Nécessité de suppléance rénale (hémodialyse ou greffe) Mortalité rénale Hospitalisation pour IC	Composite rénal de: • Baisse persistante de DFGe > 40 % • ESKD • Mortalité de cause rénale ou CV	Composite de mortalité CV et hospitalisation pour IC Nombre total d'hospitalisation pour IC Changement du score de symptômes KCCQ Composite rénal de: • Baisse persistante de DFGe > 50 % • Survie d'ESKD • Nécessité de suppléance rénale (hémodialyse ou transplantation rénale)	Hospitalisation pour une IC Taux de déclin du DFGe durant suivi	Mortalité CV Hospitalisation pour une IC IM ou AVC non fatal Survie d'une ESKD Augmentation du DFGe > 50% du baseline Mortalité de cause rénale	Composite de: Baisse persistante > 50% DFGe Survie d'ESKD Mortalité rénale	Hospitalisation pour IC Consultation urgente pour une IC Mortalité CV Survie d'IM ou AVC non fatal Survie d'IC durant hospitalisation Baisse persistante de DFGe > 50 % Survie d'une IRT Nécessité de suppléance rénale (hémodialyse ou transplantation rénale)
Effets indésirables	Infections génitales	Infections génitales Amputation	Acidocétose euglycémique	Pas de différence entre les groupes	Pas de différence entre les groupes	Tendance à infections génitales mycotiques dans groupe canagliflozine sans que la valeur p soit reportée	Pas de différence entre les groupes	Infections génitales mycotiques Diarrhées Acidocétose Hypovolémie
DFGe moyen	74 ml/min/1,73 m ²	76 ml/min/1,73 m ²	85 ml/min/1,73 m ²	66 ml/min/1,73 m ²	62 ml/min/1,73 m ²	56 ml/min/1,73 m ²	43 ml/min/1,73 m ²	44 ml/min/1,73 m ² (médiane)
Albuminurie rapportée en UACR médian	18 mg/g	12 mg/g	13 mg/g	Pas spécifié	Pas spécifié	927 mg/g	965 mg/g	74 mg/g
Points positifs	1 ^{re} grande étude sur le sujet	Multicentrique, randomisé Puissance statistique	Puissance statistique Inclusion de patients à haut risque CV sans maladie athéromateuse avérée Majorité sans ATCD d'IC	Efficacité démontrée d'iSGLT2 chez patients non diabétiques avec IC à DFGe < 40%	Enrichie avec patients et FEVG < 35 % Efficacité iSGLT2 chez IC non diabétiques Ralentissement du déclin du DFGe	Critères de jugement primaires rénaux (1 ^{re} étude)	IRC diabétique et non diabétique avancées Albuminurie importante (A3)	Puissance statistique
Points négatifs	Exclusion de patients avec IRC sévère Réduction dans les critères de jugement primaires visible seulement dans certains sous-groupes (HbA1c < 8,5 %, Age > 65 ans, IMC < 30) Effet d'empagliflozine sur autres complications microvasculaires inconnu	Faible proportion de patients avec IRC Peu d'événements rénaux	Absence d'amélioration du MACE Hétérogénéité des hypoglycémiant administrés Biais en lien avec arrêt précoce Conflit d'intérêts financiers IC diastolique non incluse Pas d'IRC	Peu de patients avec IC systoliques sévères IC diastoliques exclues Durées non mesurées (effet diurétique iSGLT2) Efficacité sur IC aiguë?	Efficacité chez IC diastolique inconnue	Exclusion d'IRC non diabétique Population avec IRC de stade peu avancé Exclusion transplantés rénaux Baisse du DFGe en début de traitement	Arrêt précoce pour efficacité: baisse de puissance statistique pour les critères de jugement secondaires Valeur du DFGe après compléation d'étude manquante	Interruption précoce sur manque de fonds financiers à brève le suivi et compromettre l'effet bénéfique qui se manifeste tardivement Faible degré d'albuminurie Biais induit par modification des critères de jugement durant l'étude
Date de parution	Novembre 2015	Août 2017	Janvier 2019	Novembre 2019	Octobre 2020	Juin 2019	Octobre 2020	Novembre 2020

Méthodologie

Cette revue de la littérature s'est basée sur la lecture critique de 190 articles scientifiques publiés et enregistrés sur la plateforme de recherche PubMed. L'évaluation initiale avait pour but de définir la question de recherche ainsi que l'étendue du sujet. Celle-ci a été définie en collaboration avec mon directeur de thèse, le Pr Karim Bendjelid, en discutant de mes intérêts personnels en termes de sujets de recherche. Nous avons poursuivi la discussion autour de ces sujets en tentant de trouver une thématique pour laquelle les connaissances manquent de précision.

La première phase de planification a impliqué la mise par écrit de la question de recherche, suivie d'une revue simple des principales publications sur le sujet. Nous avons ensuite procédé à la rédaction de mots clés directement liés au sujet.

Dans un deuxième temps, des définitions claires, succinctes et validées par la littérature sur l'hyperglycémie de stress, l'insuffisance cardiaque aigue, le choc cardiogénique et l'infarctus du myocarde ont été recherchées.

Les étapes suivantes de l'évaluation de la littérature se sont déroulées en plusieurs temps, illustrés dans le schéma suivant :

Méthodologie:

Temporalité des événements

Définition de la question de recherche

- Intérêt personnel pour le métabolisme cellulaire, choc cardiogène, hémodynamique et milieu intérieur (troubles électrolytiques, métaboliques, acido-basiques)
- Discussion avec le directeur de thèse pour définir des sujets avec un besoin d'approfondissement des connaissances médicales

Question de recherche : Impact de l'hyperglycémie de stress chez les patients en défaillance cardiaque en milieu de soins critiques

État de la littérature sur la question

3 revues de littérature les plus citées sur le sujet de l'hyperglycémie de stress

Définition et établissement des mots clés (anglais)

Cardiac metabolism
Cardiomyocyte physiology
Stress hyperglycemia
Glucotoxicity
Oxidative stress
Insulin resistance
Cardiogenic shock
Myocardial infarction
Acute coronary syndrome
Acute heart failure
Left ventricular dysfunction
Stress response
Critical care medicine

Approfondissement des connaissances sur les sujets

- 10 articles originaux et revues les plus cités sur hyperglycémie de stress et soins intensifs
- 10 articles originaux et revues les plus cités sur choc cardiogénique et hyperglycémie
- 10 articles originaux et revues les plus cités sur infarctus du myocarde et hyperglycémie
- 10 articles originaux et revues les plus cités sur l'insuffisance cardiaque et hyperglycémie
- 'Position papers' des sociétés savantes sur hyperglycémie et choc cardiogénique : ESC, ESICM
- 10 revues les plus citées sur le métabolisme du cardiomyocyte
- 10 articles originaux et revues les plus cités sur le terme glucotoxicité

Citations originales des articles

- Obtention d'articles originaux à la source de chaque concept ou évidence clinique/physiopathologique en lien avec le sujet

Article de revue de la littérature

REVIEW

Stress hyperglycemia, cardiac glucotoxicity, and critically ill patient outcomes current clinical and pathophysiological evidence

Marc Scheen^{1,2,3}  | Raphael Giraud^{1,2,3}  | Karim Bendjelid^{1,2,3} 

¹Intensive Care Division, University Hospitals, Geneva, Switzerland

²Geneva Hemodynamic Research Group, Geneva, Switzerland

³Faculty of Medicine, Geneva, Switzerland

Correspondence

Karim Bendjelid, Head of the Cardiovascular Unit, Intensive Care Division, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland.

Email: karim.bendjelid@hcuge.ch

Funding information

No funding information provided.

Abstract

Stress hyperglycemia is a transient increase in blood glucose during acute physiological stress in the absence of glucose homeostasis dysfunction. Its presence has been described in critically ill patients who are subject to many physiological insults. In this regard, hyperglycemia and impaired glucose tolerance are also frequent in patients who are admitted to the intensive care unit for heart failure and cardiogenic shock. The hyperglycemia observed at the beginning of these cardiac disorders appears to be related to a variety of stress mechanisms. The release of major stress and steroid hormones, catecholamine overload, and glucagon all participate in generating a state of insulin resistance with increased hepatic glucose output and glycogen breakdown. In fact, the observed pathophysiological response, which appears to regulate a stress situation, is harmful because it induces mitochondrial impairment, oxidative stress-related injury to cells, endothelial damage, and dysfunction of several cellular channels. Paradigms are now being challenged by growing evidence of a phenomenon called glucotoxicity, providing an explanation for the benefits of lowering glucose levels with insulin therapy in these patients. In the present review, the authors present the data published on cardiac glucotoxicity and discuss the benefits of lowering plasma glucose to improve heart function and to positively affect the course of critical illness.

KEYWORDS

cardiogenic shock, glucotoxicity, heart, heart failure, insulin, stress hyperglycemia

1 | INTRODUCTION

Stress hyperglycemia describes a state of blood glucose deregulation that occurs during a period of acute physiological stress (Dungan et al., 2009; Marik & Bellomo, 2013). It is defined as an episode of hyperglycemia that resolves spontaneously after the dissipation of the acute

illness (Dungan et al., 2009). Stress hyperglycemia is characteristically transient and is frequently observed in critically ill patients. Its presence has, however, been positively correlated with ICU mortality. Indeed, several studies have shown that controlling blood glucose fluctuations during catecholamine overload has survival benefits during acute illness such as acute myocardial infarction (AMI), stroke,

The manuscript has been edited by American Journal Expert.

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

© 2021 The Authors. *Physiological Reports* published by Wiley Periodicals LLC on behalf of The Physiological Society and the American Physiological Society

and sepsis (Karetnikova et al., 2016; Lee et al., 2017; The NICE-SUGAR Study Investigators, 2009; Van den Berghe et al., 2001, 2006). The same trends have been documented in a few prospective and retrospective observational studies in patients with cardiogenic shock (CS) (Abdin et al., 2018; Kataja et al., 2017; Lazzeri et al., 2015). Similar metabolic derangements also occur in patients with diabetes during acute illness, with surprising lower mortality than in controls without diabetes (Capes et al., 2000; Malmberg et al., 1995; Planer et al., 2013). It remains unclear why patients with diabetes seem to have survival benefits during an acute glucose insult in comparison to patients without diabetes. For several years, stress hyperglycemia was regarded as an epiphenomenon that reflected the severity of a critical illness (Marik & Bellomo, 2013). The extent to which hyperglycemia serves as a marker for more severe disease or simply predicts worse outcomes is still uncertain. Paradigms are now being challenged by growing evidence of a phenomenon called glucotoxicity (Dungan et al., 2009; Hirsch & O'Brien, 2012; Vanhorebeek et al., 2009; Vanhorebeek & Van den Berghe, 2006), providing an explanation for the benefits of lowering glucose levels with insulin therapy in these patients. It would seem that a new concept of cardiac glucotoxicity is now emerging, shedding light on the concept of stress hyperglycemia (Dungan et al., 2009; Hirsch & O'Brien, 2012; Marik & Bellomo, 2013; McCowen et al., 2001; Vanhorebeek et al., 2009; Vanhorebeek & Van den Berghe, 2006; Xiu et al., 2014). In the present review, the authors elaborate on data published on cardiac glucotoxicity among patients presenting with acute coronary syndrome, acute heart failure, and CS. The benefits of lowering plasma glucose to preserve heart function in these patients are then discussed.

1.1 | Hyperglycemia in AMI

The first links between impaired glucose homeostasis and poor cardiac outcomes were first observed in patients with myocardial infarction (Capes et al., 2000; Cruickshank, 1931; Planer et al., 2013). Dysregulation of glycemia is extremely prevalent in acute coronary syndrome, with 70% of patients presenting dysglycemia (Arnold et al., 2014; Capes et al., 2000). Several studies show a direct correlation between blood glucose levels at admission and mortality in patients with AMI (Arnold et al., 2014; Kosiborod et al., 2005; Li et al., 2018; Malmberg et al., 1995; Timmer et al., 2011; Wahab Nazneem et al., 2002). The severity of stress hyperglycemia is directly linked to worse outcome in, as shown in the CardShock study with AMI patients complicated with CS (Kataja et al., 2017). The same trends are also observed in elderly patients with AMI as demonstrated by Kosiborod et al. (2005). Stress hyperglycemia in AMI is associated with

an increased risk of in-hospital mortality irrespective of the diabetes status (Capes et al., 2000).

Elevated glucose levels in the setting of AMI seems to predict the risk of complications (Leor et al., 1993). Leor et al. (1993) were one of the first groups to establish the association between hyperglycemia at admission and the development of CS. The same patients have an increased risk of congestive heart failure, and an increased incidence of re-infarction (Capes et al., 2000; Planer et al., 2013). In human studies on patients with myocardial infarction, hyperglycemia was associated with increased LV dysfunction, as well as more extensive myocardial necrosis, as reflected by the increased levels of cardiac enzyme markers and extensive microvascular obstruction on cardiac MRI (Chakrabarti et al., 2012; Jensen et al., 2011; Kosiborod et al., 2009).

The treatment of hyperglycemia in AMI patients is associated with survival benefits (Cheung et al., 2006; Kosiborod et al., 2009; Malmberg et al., 1995, 2005). Insulin therapy in AMI is associated with a 30% relative risk reduction in 1-year mortality, as was demonstrated by Diabetes and Insulin-Glucose infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) trial (Malmberg et al., 1995). A retrospective analysis of 7820 hyperglycemic (admission glucose level >7.7 mmol/L) patients with AMI by Mikhail Kosiborod et al showed that glucose normalization after admission for AMI was correlated with better survival, regardless of whether the patient had received insulin (Kosiborod et al., 2009). Whether the mortality benefits solely stem from the lowering of blood glucose or whether insulin plays a role with its cardioprotective properties still needs to be elucidated. More high-powered prospective trials are needed to fully comprehend the mechanisms at stake.

Patients with diabetes, previously treated with insulin, present attenuated manifestations of acute glucose fluctuations during AMI, when compared to patients having never received insulin (Capes et al., 2000; Malmberg et al., 1995; Planer et al., 2013). The reason for this phenomenon is still unclear (Capes et al., 2000; Malmberg et al., 1995; Planer et al., 2013). Concretely, hyperglycemia carries a worse prognosis in patients without diabetes and an acute ST-elevation myocardial infarction (STEMI) than in patients with diabetes (Planer et al., 2013), possibly reflecting a form of protective preconditioning in the latter. This finding seems to distinguish the role and impact of an acute glucose elevation from that of chronic background hyperglycemia on prognosis (Capes et al., 2000; Lee et al., 2017; Malmberg et al., 1995; Planer et al., 2013). Analysis of the data provided by the CardShock trial also shows evidence pointing toward a protective effect of diabetes during hyperglycemia in CS (Kataja et al., 2017). Non-surviving, patients without diabetes in the trial have significantly higher mean glucose levels than the non-survivors with diabetes (Kataja et al., 2017). Several hypotheses have been elaborated to explain the survival benefit in patients

with diabetes who are present with stress hyperglycemia. The first one is that patients with diabetes may have a higher likelihood of receiving insulin therapy in comparison to patients without the disease, possibly attenuating the rise in plasma free fatty acids (FFA) as well as providing antithrombotic properties associated with its use (Capes et al., 2000; Jain et al., 1993; Malmberg et al., 1999). Second, adaptive mechanisms by means of protective myocardial preconditioning to chronic hyperglycemia may come into play (Schaffer et al., 2000). Indeed, it was made evident by the work of Stephen W et al. that cardiomyocytes exposed in vitro to 72 h of background hyperglycemia, demonstrate increased expression of pro-survival factor bcl-2 as well as improved cytosolic calcium homeostasis (Schaffer et al., 2000). Chronic activation of protein kinase C (PKC) and its upregulation of pro-survival pathways may also be involved (Schaffer et al., 2000).

The DIGAMI trial is a prospective randomized control trial involving coronary care units of 19 Swedish hospitals, that first established a mortality benefit of intensive blood glucose control with insulin on the outcome of patients with diabetes suffering AMI (Malmberg et al., 1995). Patients with an established diagnosis of diabetes or admission blood glucose levels of >11 mmol/L with or without a history of diabetes, and a diagnosis of MI in the previous 24 h were included in the trial and randomly assigned to receive insulin-glucose infusion at admission followed by 3-months insulin therapy or conventional therapy (Malmberg et al., 1995). The authors discovered a significant reduction in mortality at 1 year in the group that was assigned to insulin therapy, and distinguished newly diagnosed patients with diabetes from the ones with a prior history of the diagnosis (Malmberg et al., 1995). At 1 year, mortality rates in the insulin infusion group were 18.6% compared to 26.1% in the control group, corresponding to a relative mortality reduction of 29% ($p = 0.027$). The effect on mortality was even more pronounced in patients without a history of diabetes, and among patients with non-insulin-dependent diabetes who had never received insulin and carried a low-risk cardiovascular profile (Malmberg et al., 1995). Since the mortality benefits were only significant in 1 year, it is not clear whether intervention during the peri-infarct period or if long-term glucose control that followed was the therapeutic intervention (Malmberg et al., 1995).

Curiously, the DIGAMI-2 trial failed to live up to the excitement initially felt for the benefits of insulin administration in the AMI population (Malmberg et al., 2005). DIGAMI-2 is a double-blind, prospective RCT that randomized 1253 patients with myocardial infarction and an established type II diabetes to receiving either 24 h insuloglucose infusion followed by a subcutaneous insulin-based long-term glucose control (Group 1), 24 h insulin-glucose infusion followed by standard glucose control (Group 2) or routine metabolic management according to local practice (Group 3). The primary

endpoints were the short term and long-term mortality among treatment groups 1 and 2. Secondary endpoints were a comparison of short and long-term mortality between groups 2 and 3. Tertiary endpoints aimed at comparing differences among the study groups in the number of non-fatal reinfarction, congestive heart failure, and stroke. DIGAMI-2 failed to show mortality benefits of long-term insulin administration in comparison to control groups for similar levels of glucose control (Malmberg et al., 2005). Mortality results plotted on Kaplan–Meier curves, after a follow-up of 2 years, showed a result of 23.4% in group 1, 21.2% in group 2, and 17.9% in group 3 patients (Malmberg et al., 2005). Reasons why the trial failed may lie in the study design, where a few differences are notable between DIGAMI-1 and DIGAMI-2. First, the diabetes status and blood glucose levels of the patients included in both studies differed significantly. DIGAMI-1 included all types of patients with an established diagnosis of diabetes as well as any patient, regardless of the previous diabetes status, with blood glucose levels of >11 mmol/L. DIGAMI-2, moreover, focused on including only type II diabetes patients without any restrictions on the admission blood glucose as inclusion criteria. Patients in the DIGAMI-2 trial, therefore, had better average glycemic controls compared to patients in DIGAMI-1 (15.5 ± 4.5 vs. 12.8 ± 4.5 mmol/L), potentially explaining the difference in outcome between the two trials (Malmberg et al., 2005). Glucose lowering strategies with insulin resulted in more significant decreases in glycemia in DIGAMI-1 (-5.8 mmol/L) than in DIGAMI 2 (-3.4 mmol/L), which was also reflected in the lowering of HbA1c (reduction by 1.4% in DIGAMI-1 vs. reduction by 0.5% in DIGAMI-2) (Malmberg et al., 2005).

Defining the value of stress hyperglycemia threshold in patients with diabetes is difficult and studies may have too low of a threshold to distinguish between elevations of glucose associated with baseline diabetes from elevations due to acute physiological stress (Capes et al., 2000; Malmberg et al., 1999). The baseline glycemia in the patients with diabetes included in most of these studies, in “unstressed” physiological state, is often not known (Capes et al., 2000; Kataja et al., 2017).

1.2 | Hyperglycemia in CS

Hyperglycemia at admission is one of the strongest predictors of short-term mortality in patients with CS (Abdin et al., 2018; Kataja et al., 2017; Leor et al., 1993; Tada et al., 2006). Peak glycemia is an independent predictor of mortality in STEMI patients that develop CS, and survivors show lower glycemic variability than nonsurvivors (Lazzeri et al., 2015). The retrospective analysis of subgroups in the Intra-aortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock II (IABP-SHOCK II) confirmed the important prognostic role of impaired

glycemic control on the survival of patients with CS (Abdin et al., 2018). A substudy of the IABP-SHOCK II trial retrospectively analyzed the prognostic impact of glucose levels at admission in 513 patients with CS (Abdin et al., 2018). The results concluded that in patients with STEMI-related CS, elevated glucose levels at admission are independent predictors of increased short- and long-term mortality rates, in a manner that is independent of the diabetes status of the patients. Another finding from the Abdin et al substudy of the IABP-SHOCK-II trial was that STEMI patients with CS and increased glycemic values trended toward increased baseline lactatemia, had increased CPR requirements, had increased rates of mechanical ventilation, and increased short- and long-term mortality rates independent of diabetes, stroke, or the type of shock (Abdin et al., 2018). Pöss et al. (2017) from the same group published a score called the IABP-Shock II score that predicted mortality in patients who developed CS after STEMI. In this score, glucose levels at admission also emerged as one of the strongest predictors of short-term mortality (Pöss et al., 2017). The score was published in 2017, with admission glucose levels >10.6 mmol/L being directly correlated with increased mortality (Abdin et al., 2018; Pöss et al., 2017). One of the limitations argued by the authors themselves was that the study was underpowered and involved only CS patients of ischemic origin. No prospective studies thus far have been carried out to investigate the impact of insulin and glycemic control on the incidence and mortality of CS patients.

2 | PATHOPHYSIOLOGY OF CARDIAC GLUCOTOXICITY

2.1 | Metabolism of glucose by cardiomyocytes

During physiological aerobic fasting conditions, the heart predominantly consumes FFA, via the β -oxidation pathway, in order to account for up to 60%–90% of cardiomyocyte ATP production (Figure 1) (Opie, 2014; Pascual & Coleman, 2016; Stanley et al., 2005). The remaining ATP production is accounted for by glycolysis and the oxidation of ketone bodies, lactate, and amino acids (Opie, 2014; Pascual & Coleman, 2016; Stanley et al., 2005; Szablewski, 2017). Glucose and lactate metabolism may account for up to 30% of myocardial ATP during basal state (Abel, 2004; Opie, 2014). Glucose enters the cardiomyocyte through specific glucose transmembrane transporters GLUT1 and GLUT4 (Shao & Tian, 2015; Szablewski, 2017). GLUT4 is an insulin-dependent transporter responsible for the majority of glucose uptake in the adult heart in the postprandial state (Shao & Tian, 2015; Szablewski, 2017). It is predominantly present in intracellular vesicles at resting basal states, with

its intracellular vesicles co-containing 20% of total GLUT1 transporters (Kraegen et al., 1993). Its translocation to the plasma membrane may be induced by both insulin, and also catecholamines via α -adrenergic stimulation (Rattigan et al., 1991; Szablewski, 2017). GLUT4 translocation is also coupled with myocardial contraction, with the conversion of AMP to ATP directly activating the AMPK pathway (Rattigan et al., 1991; Szablewski, 2017; Young et al., 2000). GLUT1 expression is substrate dependent, meaning that its expression increases during fasting and decreases in states of plethora, possibly a protective mechanism against glucose overload (Kraegen et al., 1993; Vanhorebeek & Van den Berghe, 2006). Reactive oxygen species (ROS) are generated as a result of normal aerobic cellular metabolism and are necessary for intracellular signaling in cardiomyocytes (Ide et al., 1999; Opie, 2014). They may also be generated as a by-product of either xanthine oxidase activity, nitric oxide (NO) synthase uncoupling, activation of NADPH oxidases, cytochrome P450 pathway activation or through catecholamine autooxidation (Giordano, 2005). In physiological conditions, intracellular anti-oxidant systems, buffer these ROS and prevent their accumulation and subsequent cellular injury from occurring (Conrad et al., 2004; Giordano, 2005; Kaul et al., 1993; Nordberg & Arner, 2001).

During states of metabolic imbalance such as during episodes of cellular hypoxia or ischemia, myocardial metabolism switches from aerobic mitochondrial FFA oxidation to cytosolic anaerobic glycolysis (Opie, 2014). This change is thought to be more energetically efficient, requiring lower oxygen consumption per unit ATP produced (Opie, 2014).

2.2 | Pathophysiology of CS

CS has a 40–60% mortality rate (Hasdai et al., 1999; Hochman et al., 2000) and is the leading cause of death among patients with AMI (Goldberg et al., 1999; Leor et al., 1993). Although the principle diagnostic criteria are hemodynamic in nature, the metabolic and inflammatory changes that take place during tissue hypoperfusion are the major determinant of its prognosis (Abdin et al., 2018; Kataja et al., 2017). CS pathophysiology involves a markedly increased sympathetic nervous system tone and the release of major stress hormones that have a side effect of raising blood glucose levels. The secretion of hypothalamic, pituitary, and counterregulatory stress hormones, such as cortisol, adrenaline, noradrenaline, and glucagon, all participate in generating a state of insulin resistance with increased hepatic glucose output and glycogen breakdown (Dungan et al., 2009). The development of STEMI and its related CS are associated with a pro-inflammatory state, accompanied by the release of proinflammatory cytokines and Damage-associated molecular patterns (DAMP's) that alter patient prognosis and may potentiate

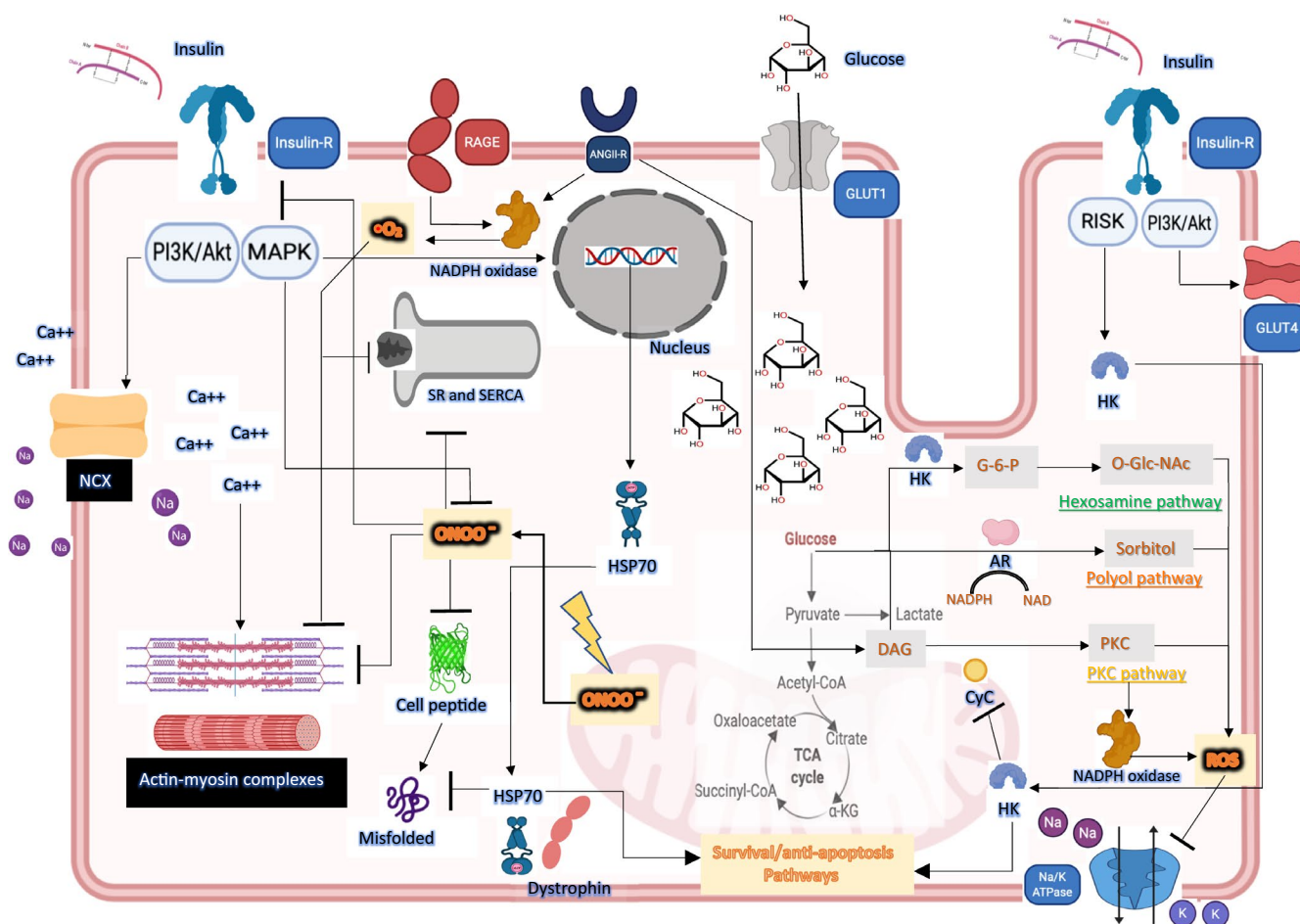


FIGURE 1 In states of acute physiological stress, glucose is shunted into cardiomyocytes via upregulated GLUT-1. Glucose is metabolized via glycolytic and non-glycolytic pathways, generating reactive oxygen species that target intracellular proteins that activate apoptotic pathways. The positive inotropic effects of insulin are mediated by the activation of the insulin receptor PI3 K/Akt pathway, leading to increased activity of NCX (a sodium-calcium exchanger) and intracellular calcium accumulation. Insulin also counteracts the negative effects of peroxynitrite by inhibiting apoptotic pathways in cardiomyocytes. Part of this effect is mediated through the increased expression of HSP70 and its preferential localization to the plasma membrane with dystrophin. Insulin receptor activation also leads to the translocation of hexokinase (HK) to the mitochondrial membrane, where it exerts its cardioprotective effects via three mechanisms: (a) suppressing the generation of ROS, (b) inhibiting the release of cytochrome C (Cyc) into the cytosol, and (c) inhibiting the formation of mitochondrial pores

insulin resistance (Anand et al., 2005; Latet et al., 2015; Pudil et al., 2001; Shpektor, 2010; Van Linthout & Tschöpe, 2017; Zhang et al., 2017). There seems to be growing evidence of both systemic and cardiac glucose-mediated toxicity (Dungan et al., 2009; Guanhong et al., 2018; Guanhong et al., 2018; Hirsch & O'Brien, 2012; Isabella et al., 2019; Karina et al., 2014; Vanhorebeek et al., 2009; Vanhorebeek & Van den Berghe, 2006; Wold Loren et al., 2005) providing a link between the mortality benefits of lowering blood glucose concentrations and insulin therapy in “cardiac” patients.

2.3 | The role of inflammation in myocardial injury

In both heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) and heart failure with reduced ejection fraction

(HFrEF) patients, elevated levels of circulating inflammatory biomarkers are correlated with disease severity and increased mortality (Anand et al., 2005; Latet et al., 2015; Torre-Amione et al., 1996; Van Linthout & Tschöpe, 2017; Zhang et al., 2017). CRP levels in HF patients are a marker of severity correlate directly correlated with mortality (Anand et al., 2005). Both innate and adaptive immune mechanisms are responsible for the adverse myocardial remodeling in HF patients that subsequently leads to ventricular dysfunction (Blyszczuk et al., 2009; Seta et al., 1996; Sutton & Sharpe, 2000; Van Linthout & Tschöpe, 2017; Zhang et al., 2017). Elevated myocardial wall tension and stressed, necrotic cardiomyocytes release DAMPs that are potent activators of innate immunity (Liu et al., 2015; Zhang et al., 2017). These DAMPs, such as mitochondrial DNA, ATP and matrix proteins, activate the inflammatory cascade through the stimulation of Toll-like receptors

(mainly TLR4) and the NLRP3 inflammasome (Liu et al., 2015; Seta et al., 1996; Van Linthout & Tschöpe, 2017; Zhang et al., 2017). The resultant upregulation of NF κ B induces the release of several inflammatory cytokines and chemokines (Anker & Coats, 2002; Liu et al., 2015; Zhang et al., 2017). IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17, and TNF- α are released by several immune cells in response to cardiomyocyte injury, leading to the local expression of soluble adhesion molecules (Liu et al., 2015; Seta et al., 1996; Van Linthout & Tschöpe, 2017; Zhang et al., 2017). A state of systemic inflammatory response syndrome with vasoplegia develop as tissue hypoperfusion persists, explaining why a significant proportion of CS nonsurvivors have a normal cardiac index but variable systemic vascular resistance profiles (Ferdinandy et al., 2000; Lim et al., 2003; Zhang et al., 2017). One potential explanation regarding this phenomenon seems to be the increased expression of inducible NO synthase (iNOs) by the vascular endothelium and cardiomyocytes (Feng et al., 2001; Ferdinandy et al., 2000; Förstermann et al., 1994; Lim et al., 2003). Excess NO is produced by iNOs under the influence of TNF- α , IL-1 β , and IFN- γ (Feng et al., 2001; Ferdinandy et al., 2000; Förstermann et al., 1994; Lim et al., 2003). NO at supraphysiological levels has negative inotropic effects and is responsible for systemic vasodilation (Feng et al., 2001; Ferdinandy et al., 2000; Förstermann et al., 1994; Lim et al., 2003). The heterogeneous profiles of peripheral vascular resistance are also explained by the secondary intestinal ischemia that follows the low-flow state of patients with CS (Brunkhorst et al., 1999; Shpektor, 2010), with associated robust proteolysis (Bauzá-Martínez et al., 2018). The increased permeability of the ischemic bowel favors bacterial and endotoxin translocation and increased systemic inflammation that further compromises prognosis (Brunkhorst et al., 1999; Shpektor, 2010).

At best there exists a statistical correlation linking glucose elevation to the degree of systemic inflammation in myocardial infarction (Marfella et al., 2003; Modan et al., 1975; Terlecki et al., 2013). Hyperglycemia leads to the elaboration of peroxynitrite that is responsible for cardiomyocyte apoptosis and cytokine-induced decrease in myocardial contractility (Dungan et al., 2009; Ferdinandy et al., 2000; Marfella et al., 2009; Pacher et al., 2005). TNF- α is known to increase insulin resistance as was demonstrated by several human and animal studies through its action on insulin receptor signaling pathway (Dungan et al., 2009; Hotamisligil, 1999; Hotamisligil & Murray, 1994; Lang et al., 1992). In STEMI there is an associative link between elevated glycemia and inflammation as seen with increased leucocyte counts, increased CRP levels, and elevated IL-18 levels (Marfella et al., 2003, 2009; Pacher et al., 2005; Terlecki et al., 2013). Furthermore, elevated blood glucose is responsible for exacerbating ischemia-reperfusion injury

by means of enhancing endothelin-1 production by cardiomyocytes (Verma et al., 2002). Tight glycemic control during these ischemic insults has been associated with a reduction in early postinfarction remodeling (Marfella et al., 2009), pointing to a potential benefit of insulin administration in these situations.

2.4 | Cardiac glucotoxicity, a refined concept

Cardiac glucose toxicity, which we will define as “Cardiac glucotoxicity,” provides a pathophysiological explanation for the observed negative outcomes on cardiovascular function. It reflects the variety of negative cardiometabolic effects observed secondary to a supraphysiological glucose insult (Brownlee, 2005; Cao et al., 2011; Mendelson Scott, 2008; Opie, 2014; Rossetti et al., 1990; Zeng et al., 2014). Indeed, glucotoxicity seems to affect myocardial function by altering both cardiomyocyte and endothelial cell function as made evident by human and animal models of diabetic cardiomyopathy. Human endothelial cells exposed to repetitive acute glucose fluctuations in vitro show signs of dysfunction with increased rates of apoptosis and elevated oxidative stress responses (Gunst & Schetz, 2009; Quagliaro et al., 2003).

From a molecular perspective, pathologic acute elevations in glycemia may result in the shunting of glucose via a noninsulin-dependent GLUT-1 transporter inside cardiomyocytes, as is the case in peripheral tissues (Dungan et al., 2009; Vanhorebeek & Van den Berghe, 2006). In a dog model of myocardial ischemia, GLUT-1 mRNA and polypeptide expression were increased in ischemic cardiomyocytes (Feldhaus & Liedtke, 1998). GLUT-1 upregulation has also been shown to occur during critical illness, induced by cytokines and by the hypoxic-ischemic environment through the possible upregulation of the hypoxia-inducible factor-1 α in the heart (Abel, 2004; Brosius et al., 1997; Chen et al., 2001; Dungan et al., 2009; Feldhaus & Liedtke, 1998; Shao & Tian, 2015). In the diabetic cardiomyopathy model, glucose overload results in the accumulation of glycolysis substrates that carry several metabolic fates. These are the shunting via the polyol or the hexosamine pathway, cytosolic PKC activation or the generation of advanced glycation end products (AGE's) (Guanghong, Hill, et al., 2018; Guanghong, Whaley-Connell, et al., 2018; Isabella et al., 2019; Karina et al., 2014; Shah & Brownlee, 2016; Sugamura & Keaney, 2011; Wold Loren et al., 2005). Dysregulated NO metabolism, as well as excessive RAAS and NADPH oxidase activity have been also implicated in the generation of cardiac ROS in the diabetic rat model (Guanghong, Hill, et al., 2018; Guanghong, Whaley-Connell, et al., 2018; Isabella et al., 2019; Karina et al., 2014; Shah & Brownlee, 2016; Wold Loren et al., 2005).

2.5 | The polyol pathway

The upregulation of the polyol pathway results in Aldose reductase mediated metabolism of glucose into sorbitol, consuming NADPH, and consequently depleting cytosolic glutathione levels (Bonnefont-Rousselot et al., 2000; Chung et al., 2003; Guanhong, Hill, et al., 2018; Guanhong, Whaley-Connell, et al., 2018; Isabella et al., 2019; Karina et al., 2014; Lee & Chung, 1999; Shah & Brownlee, 2016; Wold Loren et al., 2005). Polyol pathway activation has been linked to increased oxidative and osmotic stress in the rodent diabetic cardiomyopathy model (Bonnefont-Rousselot et al., 2000; Chung et al., 2003; Guanhong, Hill, et al., 2018; Guanhong, Whaley-Connell, et al., 2018; Isabella et al., 2019; Kador & Kinoshita, 1985; Karina et al., 2014; Lee & Chung, 1999; Liang-jun, 2018; Shah & Brownlee, 2016; Wold Loren et al., 2005). Such mechanisms could be involved in the heart, during an acute supraphysiological glucose load, although little data are available. Wai Ho Tang et al did show a link between polyol mediated oxidative stress and Sarcoplasmic/Endoplasmic Reticulum Calcium ATPase (SERCA) mediated contractile dysfunction in the rat heart (Ho et al., 2010). His findings support oxidative stress-mediated cardiac dysfunction attributed to polyol pathway activation (Ho et al., 2010). In this setting, glutathione depletion sets the grounds for creating a state of cellular imbalance between ROS and antioxidants (Bonnefont-Rousselot et al., 2000; Chung et al., 2003; Guanhong, Hill, et al., 2018; Guanhong, Whaley-Connell, et al., 2018; Ho et al., 2010; Isabella et al., 2019; Kador & Kinoshita, 1985; Karina et al., 2014; Lee & Chung, 1999; Liang-jun, 2018; Shah & Brownlee, 2016; Wold Loren et al., 2005).

2.6 | The hexosamine biosynthesis pathway (HBP)

Increased activation of the hexosamine pathway may also play a role in the negative cardiovascular outcomes observed in stress hyperglycemia (Guanhong, Whaley-Connell, et al., 2018; Karina et al., 2014). Post-translational alterations of SERCA and calcium/calmodulin-dependent protein kinase result in altered calcium homeostasis and decreased diastolic relaxation in the rodent diabetic cardiomyopathy model (Guanhong, Hill, et al., 2018; Guanhong, Whaley-Connell, et al., 2018; Karina et al., 2014; Yokoe et al., 2010). The elevated cytosolic generation of O-linked N-Acetylglucosamine (GlcNAc), a byproduct of the hexosamine pathway, is implicated in post-translational modifications of phospholamban that directly results in SERCA inhibition leading to diastolic dysfunction (Guanhong, Hill, et al., 2018; Guanhong, Whaley-Connell, et al., 2018; Karina et al., 2014; Yokoe

et al., 2010). O-linked GlcNAc, modifications have also been observed on actin filaments, explaining in part the decreased submaximal force observed in diabetic hearts (Ho et al., 2010). Basal short term activation of this pathway has been shown to be cardioprotective and promote survival pathways (Jones et al., 2008). More chronic activation of the HBP, for the timing of several weeks, seems to be what is deleterious for the cardiomyocyte, and therefore put in doubt its involvement in the negative cardiovascular prognosis in the setting of acute stress hyperglycemia (Guanhong, Hill, et al., 2018; Guanhong, Whaley-Connell, et al., 2018; Karina et al., 2014; Ramirez-Correa et al., 2008; Yokoe et al., 2010).

2.7 | Hyperglycemia and oxidative stress

NADPH oxidase activation is the main source of ROS in the heart, forming superoxide radicals through the consumption of NADPH and molecular oxygen (Karina et al., 2014; Sugamura & Keaney, 2011). The two other main sources are the mitochondrial respiratory chain that generates superoxides and the NO synthase (Brand et al., 2004; Karina et al., 2014; Nishikawa et al., 2000; Sugamura & Keaney, 2011). NADPH oxidase has been involved in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy, with evidence principally obtained from the animal model (Pagano et al., 1998). It may be activated by means of angiotensin II (ANG II), endothelin-1 (ET-1), RAGE receptor signaling, and TNF- α (De Keulenaer et al., 1998; Karina et al., 2014; Laskowski et al., 2006; Li et al., 1999; Moller, 2000; Nakagami et al., 2003; Pagano et al., 1998). Its activity is increased in diabetic hearts, causing increased oxidative stress and promoting LV interstitial fibrosis with cardiomyocyte hypertrophy (Karina et al., 2014; Li et al., 2002; Ritchie et al., 2005; Ritchie & Delbridge, 2006). Increased expression of NFkB, with the expression of profibrotic genes and matrix metalloproteinases activation seem to mediate the pro-fibrotic changes observed (Karina et al., 2014; Seddon et al., 2007). In the acute hyperglycemia mouse model, there is evidence that an acute elevation of glucose leads to an increase in infarct size during reperfusion in AMI, mediated increased NADPH oxidase activity (Zequan et al., 2009).

ROS are also generated by the metabolism of glucose via its “alternative metabolic pathways” in the heart, being the polyol pathway and the hexosamine biosynthesis (Karina et al., 2014; Leor et al., 1993; Torre-Amione et al., 1996). The end result is a state of dysregulated calcium homeostasis that seems to also contribute to both the systolic and diastolic dysfunction observed in the diabetic cardiomyopathy (Karina et al., 2014; Leor et al., 1993; Talukder et al., 2008). Indeed, calcium reuptake by the sarcoplasmic reticulum is reduced, slowing diastolic relaxation (Guanhong, Hill, et al., 2018; Leor et al., 1993; Talukder et al., 2008).

Although evidence from animal studies seems to point toward the pathophysiological implication of the cited pathways in the chronic cardiac dysfunction of patients with diabetes, more evidence on their role during stress hyperglycemia is needed.

2.8 | Role of AGEs in diabetic cardiomyocytes

Advanced glycation end products (AGEs) have been implicated in the pathogenesis of chronic complications of diabetes and aging (Candido et al., 2003; Jia et al., 2016; Jyotiska et al., 2018; Karina et al., 2014; Leor et al., 1993; Zequan et al., 2009). Their participation in cardiac pathology during diabetes has also been demonstrated in the rodent model, possibly acting either by isolated cellular protein cross-linking or by means of the RAGE receptor signaling (Jyotiska et al., 2018; Karina et al., 2014; Leor et al., 1993). Modifications in extracellular matrix proteins such as collagen have been observed as a consequence of AGE pathobiology (Jyotiska et al., 2018; Karina et al., 2014; Leor et al., 1993). Although AGE mediated pathology is regarded as a chronic process, with gradual build-up taking up to decades to be observed in humans, there is evidence pointing toward its implication in the acute setting (Jyotiska et al., 2018; Karina et al., 2014; LaPar et al., 2012; Leor et al., 1993; Zequan et al., 2009). Indeed, a study published in the American journal of respiratory cell and molecular biology in 2011, demonstrated that acute hyperglycemia mediated ischemia of reperfusion in the post-transplant rodent lung model involved RAGE receptor activation (LaPar et al., 2012). RAGE receptor knock out attenuates ischemia of reperfusion during an acute glucose insult (LaPar et al., 2012). Indeed, RAGE receptor activation directly stimulates the activity of NADPH oxidase, potentiating the formation of ROS (Jyotiska et al., 2018; Karina et al., 2014; Leor et al., 1993).

2.9 | PKC pathway activation

In diabetic cardiomyocytes, glucose overload leads to diacylglycerol accumulation, which is responsible for the activation of β and δ isoforms of PKC (Davidoff et al., 2004; Falcao-Pires et al., 2011; Geraldles & King, 2010; Karina et al., 2014; Leor et al., 1993). PKC is directly responsible for myocardial ROS generation through the activation of NADPH oxidase (Karina et al., 2014; Leor et al., 1993; Zeng et al., 2014). PKC activation in the diabetic heart induces cardiomyocyte hypertrophy and apoptosis and increases the expression of connective tissue growth factor and transforming

growth factor- β 1 (Davidoff et al., 2004; Falcao-Pires et al., 2011; Geraldles & King, 2010; Karina et al., 2014; Koya et al., 1997; Leor et al., 1993; Wakasaki et al., 1997). The latter have been linked to the systolic and diastolic dysfunction observed in hearts of patients with diabetes (Karina et al., 2014; Wakasaki et al., 1997). Other molecular targets of activated PKC include cytosolic phospholipase A2, the Na/K-ATPase, and transcription factors of various profibrotic, procoagulant (PAI), and pro-inflammatory genes (TNF- α and NFkB), linking glucose overload to inflammation, oxidative stress, and myocardial fibrosis (Karina et al., 2014; Koya et al., 1997; Leor et al., 1993). Once again, the role of PKC activation in cardiomyocytes during acute stress hyperglycemia is unknown.

2.10 | Altered FFA metabolism

During states of systemic insulin resistance, the resultant decreased GLUT4 translocation at the plasma membrane contributes to the decreased availability of glycolytic substrates for cardiomyocytes, shifting the metabolic pathway to the excessive consumption of FFA (Chakrabarti et al., 2012). Fatty acid metabolism is well known to necessitate more oxygen consumption in comparison with that of glycolysis. The excessive FFA oxidation during ischemia is believed to contribute to decreased myocardial contractility and increases the risk of arrhythmia (Chakrabarti et al., 2012). In states of reduced oxygen delivery and increased myocardial oxygen demand, the inability to switch to glucose oxidation increases myocardial susceptibility to LV dysfunction and ischemia (Liu et al., 1996; Lopaschuk Gary & Stanley, 1997).

2.11 | Endothelial NO synthase and its role in cardiac function

From a physiological perspective, insulin influences the bioavailability of cardiomyocyte NO by stimulating the activity of the eNO synthase inside endothelial cells (Jia et al., 2016; Muniyappa et al., 2007; Nathan & Xie, 1994; Zeng & Quon, 1996). The deficit in NO that results from the insulin resistance state negatively affects both the coronary circulation and the myocardial contractile apparatus (Karina et al., 2014; Leor et al., 1993; Muniyappa et al., 2007). Decreased NO bioavailability leads to decreased coronary vasodilatory reserve and diastolic dysfunction in cardiomyocytes (Jia et al., 2016; Karina et al., 2014; Leor et al., 1993; Muniyappa et al., 2007). The latter occurs by means of calcium cytosolic overload from decreased SERCA activity as well as through the phosphorylation of titin into a stiff non-compliant isoform (Jia et al., 2016; Karina et al., 2014; Leor et al., 1993).

2.12 | Contractile proteins and glucose overload

Hearts of patients with diabetes demonstrate alterations in contractile protein expression and phosphorylation, both linked to the development of LV systolic and diastolic dysfunction (Jia et al., 2016). Chronic hyperglycemia results in a shift in myosin heavy chain expression from a V1 to a V3 isoform (Cai & Kang, 2001; Guanghong, Hill, et al., 2018; Pollack et al., 1986). The phosphorylation of troponin I also contributes to the contractile dysfunction that accompanies diabetic cardiomyopathy, by altering myosin light chain-2 and troponin I cross-talk (Guanghong, Hill, et al., 2018; Pollack et al., 1986). Several cardiomyocyte hypertrophy related genes, such as β -myosin heavy chain, insulin-like growth factor 1 receptor, and B-type natriuretic peptide are upregulated in the diabetic cardiomyopathy by means of increased oxidative stress and insulin resistance (Cai & Kang, 2001; Guanghong, Hill, et al., 2018; Jia et al., 2016; Karina et al., 2014; Leor et al., 1993).

2.13 | Procoagulant effect of hyperglycemia

The procoagulant effect of hyperglycemia may provide another link in the explanation of the increased mortality observed in AMI and CS patients. Hyperglycemia mediates the transcription of coagulation factors such as tissue factor, Factors VII and VIII, induces direct platelet activation, and exposes coagulation factors through the disruption of the endothelial glycocalyx layer (Boden et al., 2007; Ceriello, 1993; Ceriello et al., 1988; Lemkes et al., 2010; Rao et al., 1999). Non-enzymatic glycation of coagulation factors has also been implicated in its procoagulant pathogenesis (Lemkes et al., 2010). Acute hyperglycemia in patients without diabetes increases the procoagulant activity of Factor VII and increases thrombin–antithrombin complexes and soluble tissue factor (sTF) in an insulin-independent manner (Lemkes et al., 2010; Stegenga et al., 2008). The hyperinsulinemia that accompanies acute hyperglycemia has been shown to increase levels of PAI-1, thus leading to the inhibition of fibrinolysis and further increasing prothrombotic activity (Lemkes et al., 2010; Stegenga et al., 2008). It would seem that hyperglycemia and hyperinsulinemia are both independently responsible for the development of a prothrombotic state, each having the ability to potentiate the another. Evidence of the prothrombotic activity of glucose is also observed in patients with acute MI. Admission glucose >7.0 mmol/L in patients with STEMI has been linked to significantly increased thrombin–antithrombin complexes and platelet activation, as measured by soluble CD40 ligand levels (Lemkes et al., 2010; Vaidyula et al., 2006).

3 | THE EFFECTS OF INSULIN

3.1 | Insulin and its cardioprotective effects

Insulin exerts positive cardiovascular effects by directly altering cardiomyocyte cellular biology (Figure 2) (Dandona et al., 2009; Ng et al., 2012). Insulin administration seems to counteract the negative systemic effects of glucotoxicity, while exerting positive inotropic effects on the myocardium (Dandona et al., 2009; Hsu et al., 2006; Ng et al., 2012). The ability to counteract oxidative stress-mediated cellular injury by suppressing peroxynitrite (ONOO^-) production, as well as its ability to inhibit cardiomyocyte apoptosis, make insulin an interesting potential therapeutic strategy for conditions such as acute heart failure and CS (Ji et al., 2010; Kline et al., 1997; Ng et al., 2012). The positive inotropic effects increase with insulin dose and are mediated by both calcium-dependent and calcium-independent mechanisms (Hsu et al., 2006; Lewinski et al., 2005; Lucchesi et al., 1972). Von Lewinski and collaborators showed that insulin transiently increases intracellular calcium levels by means of enhancing the activity of the sodium-calcium exchanger on the sarcolemma of cardiomyocytes and, consequently, increasing sarcoplasmic reticulum calcium content via enhanced activity of SR calcium-ATPase (Lewinski et al., 2005; Maier et al., 1999; Muniyappa et al., 2007). These positive inotropic effects are independent of both β -adrenergic stimulation and the rate of myocardial glycolysis (Lee & Downing, 1976; Lucchesi et al., 1972; Maier et al., 1999). Insulin receptor activation also leads to increased cardiomyocyte expression of HSP70, a chaperone protein. Insulin treatment administered in rats after 30 min of ischemia leads to the preferential colocalization of Heat Shock Protein 70 (HSP70) to the plasma membrane with dystrophin (Li et al., 2006). This phenomenon has been correlated with improved myocardial recovery during ischemia-reperfusion injury (Li et al., 2006). It is thought that the myocardial protective effects of HSP70 localization are due to the activation of prosurvival cell signaling pathways when HSP70 colocalizes with dystrophin at the plasma membrane (Li et al., 2006). Reperfusion injury salvage kinase pathway signaling (RISK signaling), initiated by insulin receptor activation, leads to the translocation of intracellular hexokinase to the mitochondrial membrane, which is an event that leads to the inhibition of cardiomyocyte apoptosis (Da-Silva et al., 2004; Ng et al., 2012; Pastorino et al., 2002). Hexokinase translocation to the mitochondrial membrane suppresses the generation of ROS by the hexosamine pathway and inhibits the release of cytochrome C into the cytosol, preventing the activation of caspases and the activation of proapoptotic pathways (Lewinski et al., 2005; Lucchesi et al., 1972; Marfella et al., 2003). Furthermore, hexokinase translocation inhibits the opening of mitochondrial transitional pores, thus preventing the permeabilization of mitochondrial

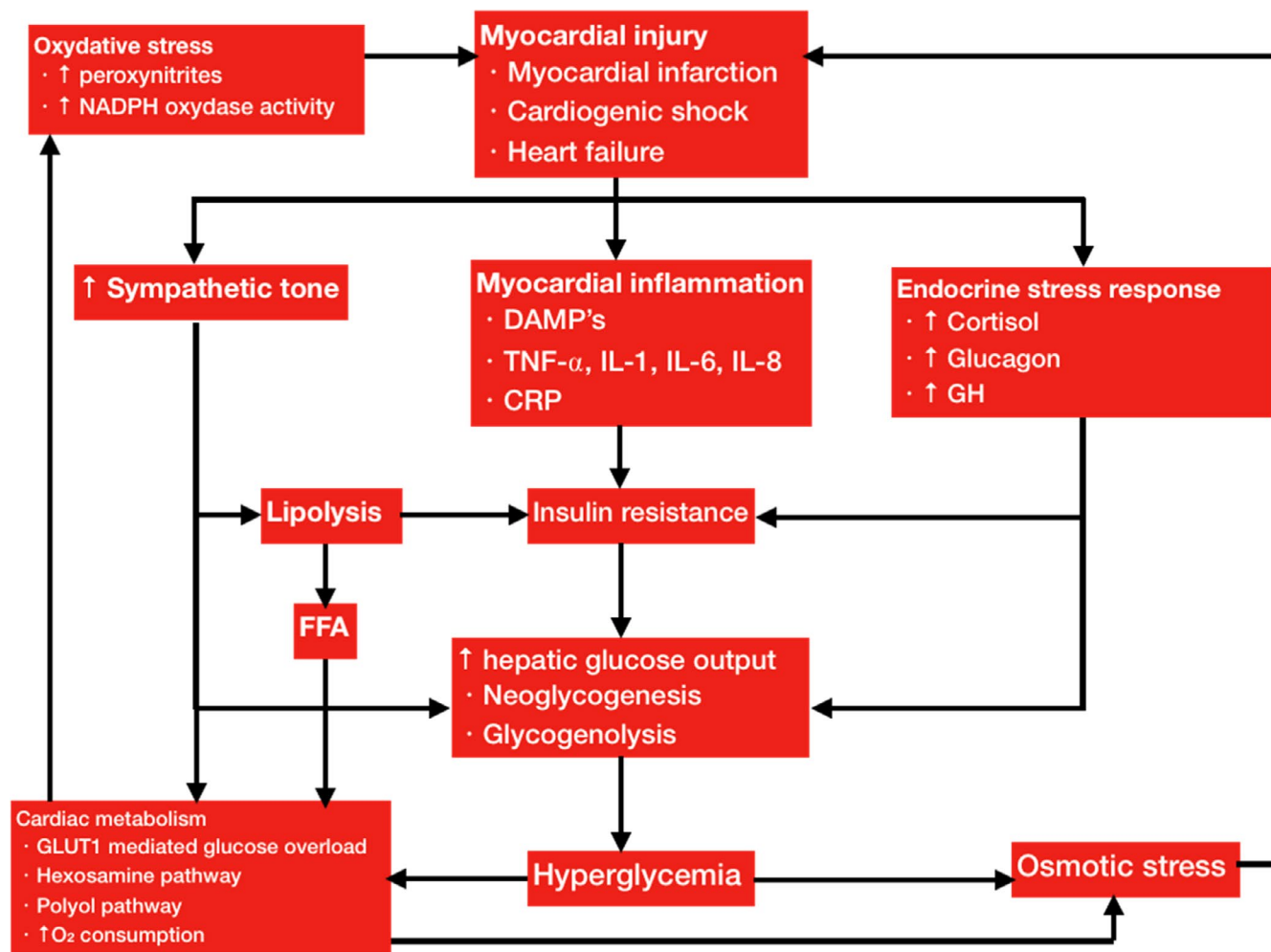


FIGURE 2 Pathophysiology of stress hyperglycemia and cardiac glucotoxicity

membranes (Da-Silva et al., 2004; Ng et al., 2012; Pastorino et al., 2002). Insulin seems to exert its cardioprotective effects via alterations in vascular tone. Indeed, insulin binding to its receptor activates the PI3 K-Akt pathway, which is responsible for the induction of NO synthase in endothelial cells (Brownsey et al., 1997; Ng et al., 2012). The increased NO production allows for coronary vasodilation and increased coronary blood flow, as well as vasodilation in skeletal muscle vasculature (Ng et al., 2012; Rogers et al., 1977). Widespread decreased peripheral vasculature resistance, and redistribution of blood flow may favor cardiac output increase (Aljada & Dandona, 2000; Ng et al., 2012).

3.2 | Anti-inflammatory effects of insulin

The anti-inflammatory properties of insulin are mainly attributed to its ability to reduce oxidative stress (Dandona et al., 2009; Ng et al., 2012). However, direct suppression of several immune checkpoints is observed with insulin infusion. Insulin administration during acute STEMI was associated with decreased levels of CRP of up to 40% and decreased

serum amyloid protein during the initial 24-h period (Chaudhuri et al., 2004; Dandona et al., 2009; Wong et al., 2004). From a molecular standpoint, insulin inhibits key intracellular signaling pathways, such as the MAPK pathway, JNK, and NFκB, resulting in decreased plasma levels of IL-6, TNF-α and endothelial adhesion molecules (Dandona et al., 2009; Ng et al., 2012).

3.3 | Clinical evidence of the effect of insulin on cardiovascular endpoints

Randomized control trials evaluating the effects of insulin on the incidence of chronic heart failure in patients with diabetes, failed to show any benefits of its administration in lowering the hospitalization rates for heart failure (Fitchett David et al., 2017; Gilbert & Krum, 2015; Pocock et al., 2006; The ORIGIN Trial Investigators, 2012). No large scale randomized prospective data are currently available concerning the effects of insulin on clinical outcomes in patients with established heart failure (Fitchett David et al., 2017; Gilbert & Krum, 2015). In fact several papers exist on the matter but

none have been designed to or contained adequate power in order to analyze the correlation between insulin and the incidence of heart failure (Fitchett David et al., 2017; Gilbert & Krum, 2015). The retrospective evidence available is more controversial, with studies showing either no mortality differences in comparison to HF patients with diabetes treated with oral antidiabetic agents, or increased mortality in insulin-requiring patients (Fitchett David et al., 2017; Gilbert & Krum, 2015). Part of the explanation for the latter could be the increased severity of disease that accompanies insulin-requiring diabetes.

The BARI-2D trial is a prospective RCT that included 2368 patients with type II diabetes and stable coronary artery disease to receive either prompt revascularization (percutaneous coronary intervention or coronary-artery bypass grafting) with intensive medical therapy or intensive medical therapy alone followed by insulin-sensitization or insulin-provision therapy alone (Frye et al., 2009). The primary outcome measured was the rate of death of any cause at 5 years. The secondary endpoint measured was a composite of death and major cardiovascular events, being myocardial infarction and stroke. After a follow-up of 5 years, there were no statistically significant differences for both primary and secondary outcomes between the chosen revascularization versus medical strategy and between the insulin-sensitizing versus insulin-provision group (Frye et al., 2009). The 5-year rate of survival rate in the revascularization group was 88.3% with 87.8% survival rate in the medical therapy group. When comparing the insulin strategies, the 5-year survival rate in the insulin sensitization group was 88.2% in comparison to 87.9% in the insulin provision group (Frye et al., 2009). There were no significant differences in the rate of freedom from major cardiovascular events among the compared groups (Frye et al., 2009).

The clinical evidence of insulin administration on outcomes in myocardial infarction remains mixed and inconclusive. The CREAT-ECLA trial disproved what earlier trials on the benefits of glucose-insulin and potassium (GIK) infusion in myocardial infarction showed (Fitchett David et al., 2017; Gilbert & Krum, 2015; Mamas Mamas et al., 2010; The CREATE-ECLA Trial Group Investigators*, 2005). The early administration of GIK in the pre-hospital setting during AMI still needs further research and no conclusions to this day may be withdrawn. One of the latest meta-analyses published by Mamas et al. (2010) failed to show a mortality benefit of GIK in AMI, despite the data collected from 16 randomized trials with 28,000 patients. Both DIGAMI and HI-5 studies did not show early mortality benefits of insulin administration in AMI (Cheung et al., 2006; Malmberg et al., 1995). Both trials do, however, point toward a benefit of good glycemic controls on AMI outcome, although solely the 1 year-mortality of the DIGAMI trial was significantly lower for the insulin-treated group (Cheung et al., 2006;

Malmberg et al., 1995). A major critique of the HI-5 study is the mean duration of symptom onset of 13 h to the initiation of insulin therapy (Cheung et al., 2006). The DIGAMI trial and the Dutch GIK trial also included patients up to 24 h after onset of symptoms (Malmberg et al., 1995; Van der Horst et al., 2003). Patients included in the intervention group of the DIGAMI trial also benefited from an additional 3 months of insulin therapy which could potentially account for the long-term mortality benefit observed at 1 year (Malmberg et al., 1995). We, therefore, do not know whether peri-infarction tight glycemic control or long-term insulin therapy is the significant therapeutic intervention for the AMI population (Malmberg et al., 1995). It would seem of key importance to determine whether or not there is a therapeutic time window in cardiac patients with AMI for insulin therapy. Stricter and more rigorous measures should be implemented to impose early insulin administration as early as symptom onset in order to investigate whether or not there is a benefit of insulin on outcome in AMI. The most recent and encouraging IMMEDIATE trial, published in 2012, did find benefits of GIK administration in AMI patients with a 52% reduction in cardiac arrest or in-hospital mortality with select group analysis even showing reduced infarct size on imaging (Selker et al., 2012).

4 | GLYCEMIA IN CRITICALLY ILL PATIENTS WITH CS AND FUTURE PERSPECTIVES

4.1 | Blood glucose targets in CS

Optimal blood glucose targets in CS are unknown. Recommendations for blood glucose management in MI patients complicated by CS are, therefore, unavailable and extrapolated from those applied in AMI and critically ill patients. Among CS patients' blood glucose targets of 8–10 mmol/L are recommended with the use of intravenous insulin (Capes et al., 2000; Finney et al., 2003; Thiele et al., 2019; Van de Werf et al., 2008; Van den Berghe et al., 2006). The reasoning supporting such practice stems from large studies that illustrate the U-shaped relationship between glycemic controls and mortality in critically ill patients (Pinto et al., 2005; Siegelaa et al., 2010; The NICE-SUGAR Study Investigators, 2009). Indeed, both episodes of hyperglycemia and hypoglycemia have a negative impact on survival in these patients (Pinto et al., 2005; Siegelaa et al., 2010; The NICE-SUGAR Study Investigators, 2009). A randomized control trial conducted by Van den Berghe et al showed a clear survival benefit in critically ill surgical patients who were treated with intensive insulin therapy regardless of whether a previous diagnosis of diabetes had been made (Van den Berghe et al., 2001). The same results were not reproduced completely in medical ICU

patients, although prolonged treatment with insulin for 72 h did show a survival benefit (Van den Berghe et al., 2006). Moreover, tight glycemic controls of 4.5 to 6.0 mmol/L with intensive insulin treatment as was protocolled in the NICE-SUGAR trial showed an increase in mortality presumably due to episodes of hypoglycaemia (The NICE-SUGAR Study Investigators, 2009). When analyzing the results of the major studies that investigate glucose targets with insulin administration in patients with acute coronary syndrome, DIGAMI, ECLA and GIPS showed decreased mortality with glucose targets between 6.93 and 10.9 mmol/L (Malmberg et al., 1995; The CREATE-ECLA Trial Group Investigators*, 2005; Van der Horst et al., 2003). Having more permissive targets of less than 16 mmol/L as was the case of POL-GIK trial increases mortality as does having a lower threshold of 3.96–10 mmol/L, in the HI-5 study. Cardiac performance is directly impacted by both hyperglycemia and hypoglycemia, the latter being associated with an increased adrenergic tone that favors recurrent myocardial ischemia and the development of triggered ventricular arrhythmias (Chow et al., 2014; Zhang & Zhou, 2016).

4.2 | Hyperglycemia and prognosis of ICU patients

Numerous adult and pediatric prospective and retrospective studies have established a positive correlation between hyperglycemia during critical illness and mortality, even at modest degrees of hyperglycemia (Macrae et al., 2014; Srinivasan, 2012; Van den Berghe et al., 2001; Vlasselaers et al., 2009). The development of hyperglycemia in the ICU setting is clearly correlated with increased duration of hospital stays, increased duration of mechanical ventilation, and increased likelihood of CPR and of developing infectious complications (Abdin et al., 2018; Dungan et al., 2009; Sung et al., 2005).

4.3 | SGLT-2 inhibitors and heart failure

In recent years the innovative SGLT-2 inhibitors (iSGLT-2s) have gained increasing popularity in the treatment of type II diabetes. Three large well-powered RCT's, EMPAREG, DAPA-HF, and EMPEROR showed major cardiovascular mortality benefits and decreased hospitalization rates for heart failure in the groups treated with iSGLT-2 s (McMurray et al., 2019; Packer et al., 2020; Zinman et al., 2015). McMurray et al. (2019), the authors of DAPA-HF, compared dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, to placebo among 4744 patients with HFrEF. Patients in this trial were adults of at least 18 years of age, with NYHA class II-IV symptoms and an LVEF of 40% or less. The results showed

a statistically significant reduction in rehospitalization for worsening HF, as well as a reduction in cardiovascular-related deaths among patients with HFrEF, regardless of diabetes status (McMurray et al., 2019). The current mechanisms involved in the cardiovascular benefits of SGLT2 inhibitors remain a topic of active discussion. The authors cite the possible diuretic effect of dapagliflozin, as well as its potential effects on cardiac metabolism, fibrosis, and vascular function (McMurray et al., 2019). The positive effects of SGLT2 inhibitors may be mediated by the inhibition of sodium-hydrogen exchange, but further studies are needed to elucidate the matter (Packer et al., 2017). These results are encouraging and further our understanding of the interaction between glucose metabolism and cardiac function. Interestingly, it would be of benefit to determine whether these new SGLT2 inhibitors have an impact on outcomes such as mortality and cardiac function in patients with HFpEF or in patients with AMI complicated by CS. If the theory that the diuretic properties of dapagliflozin are the cause of its positive cardiac effects, prospective analysis of urine output should show significantly increased 24-h urine volume in the treated group. With all this in mind, it would seem that the interplay between glucose, inflammation, insulin, and cardiomyocytes warrants further research.

5 | CONCLUSION

Several studies highlight the impact of glucose metabolism on cardiac function, with an emphasis on stress hyperglycemia and its cardiotoxic effects. Stress hyperglycemia and the myocardium intersect at a cardiometabolic carrefour where inflammation, oxidative stress, and reperfusion ischemia come together and interact. It would seem that the relationship between insulin therapy and heart function is complex and subtle, with the benefits of insulin therapy during stress hyperglycemia states in myocardial infarction still remaining controversial. Although a great deal of research has been undertaken to elucidate glucose-heart interactions, there remains a lot of questions to be answered. The impact of stress hyperglycemia and its molecular pathogenesis on cardiac dysfunction, the optimal glucose targets as well as the insulin doses and timing to be recommended during states of acute heart failure and myocardial infarction are some of the topics and controversies that stimulate our curiosity. Moreover, with regard to which therapeutic intervention improves prognosis. There is no clear evidence available to distinguish between which of the two treatment strategies, being the achievement of a physiological state of euglycemia or the administering insulin, improves survival in critically ill “cardiovascular” patients subject to stress hyperglycemia. Thinking ahead, the new SGLT2 inhibitors seem to provide a promising therapeutic strategy that targets

the cardiometabolic interactions of glucose and the heart. Their impact on the outcome of acute heart failure as well as on HFpEF seems to be a promising area of research. In the future, it may also be of interest to focus scientific research on specific metabolomic profiles of cardiomyocytes during acute hyperglycemia, to further elucidate the impact of certain metabolic pathways on cardiac function. Perhaps the implementation of rigorous protocols of early insulin administration in cardiac ICU patients with stress hyperglycemia could shed light on the question of whether or not early administration of insulin during AMI alters prognosis. Because inflammation is the cornerstone of heart failure prognosis, and hyperglycemia is a poor prognostic indicator, in CS, it may also be time to investigate the impact of glycemia on CS prognosis in a prospective clinical trial. The molecular effects of an acute glucose insult on the cardiomyocyte, the pro-inflammatory cascade that accompanies states of stress hyperglycemia, and the prognostic implications of hyperglycemia during heart failure remain a real challenge for cardiologists and intensivists.

ACKNOWLEDGMENT

Figure 1 was generated using the application Biorender.com.

CONFLICT OF INTEREST

No conflicts of interest to declare.

AUTHORS CONTRIBUTIONS

Each author contributed to the creating, editing, and finalizing of the article.

ORCID

Marc Scheen  <https://orcid.org/0000-0003-2661-3000>

Raphael Giraud  <https://orcid.org/0000-0001-5956-8643>

Karim Bendjelid  <https://orcid.org/0000-0002-7921-7207>

REFERENCES

- Abdin, A., Pöss, J., Fuernau, G., Ouarrak, T., Desch, S., Eitel, I., de Waha, S., Zeymer, U., Böhm, M., & Thiele, H. (2018). Revision: Prognostic impact of baseline glucose levels in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock—A substudy of the IABP-SHOCK II-Trial. *Clinical Research in Cardiology*, 107, 517–523.
- Abel, E. D. (2004). Glucose transport in the heart. *Frontiers in Bioscience*, 9, 201.
- Aljada, A., & Dandona, P. (2000). Effect of insulin on human aortic endothelial nitric oxide synthase. *Metabolism*, 49, 147–150.
- Anand, I. S., Latini, R., Florea, V. G., Kuskowski, M. A., Rector, T., Masson, S., Signorini, S., Mocarelli, P., Hester, A., Glazer, R., & Cohn, J. N. (2005). C-reactive protein in heart failure: Prognostic value and the effect of valsartan. *Circulation*, 112, 1428–1434.
- Anker, S. D., & Coats, A. J. (2002). How to recover from renaissance? The significance of the results of recover, renaissance, renewal and attach. *International Journal of Cardiology*, 86, 123–130.
- Arnold, S. V., Lipska, K. J., Li, Y., McGuire, D. K., Goyal, A., Spertus, J. A., & Kosiborod, M. (2014). Prevalence of glucose abnormalities among patients presenting with an acute myocardial infarction. *American Heart Journal*, 168, 466–470.e1.
- Bauzá-Martínez, J., Aletti, F., Pinto, B. B., Ribas, V., Odena, M. A., Díaz, R., Romay, E., Ferrer, R., Kistler, E. B., Tedeschi, G., Schmid-Schönbein, G. W., Herpain, A., Bendjelid, K., & de Oliveira, E. (2018). Proteolysis in septic shock patients: Plasma peptidomic patterns are associated with mortality. *British Journal of Anaesthesia*, 121, 1065–1074.
- Blyszczuk, P., Kania, G., Dieterle, T., Marty, R. R., Valaperti, A., Berthonneche, C., Pedrazzini, T., Berger, C. T., Dirnhofer, S., Matter, C. M., Penninger, J. M., Lüscher, T. F., & Eriksson, U. (2009). Myeloid differentiation factor 88/interleukin-1 signaling controls cardiac fibrosis and heart failure progression in inflammatory dilated cardiomyopathy. *Circulation Research*, 105, 912–920.
- Boden, G., Vaidyula, V. R., Homko, C., Cheung, P., & Rao, A. K. (2007). Circulating tissue factor procoagulant activity and thrombin generation in patients with type 2 diabetes: Effects of insulin and glucose. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 92, 4352–4358.
- Bonnefont-Rousselot, D., Bastard, J. P., Jaudon, M. C., & Delattre, J. (2000). Consequences of the diabetic status on the oxidant/antioxidant balance. *Diabetes & Metabolism*, 26, 163–176.
- Brand, M. D., Affourtit, C., Esteves, T. C., Green, K., Lambert, A. J., Miwa, S., Pakay, J. L., & Parker, N. (2004). Mitochondrial superoxide: Production, biological effects, and activation of uncoupling proteins. *Free Radical Biology and Medicine*, 37, 755–767.
- Brosius, F. C., Liu, Y., Nguyen, N., Sun, D. Q., Bartlett, J., & Schwaiger, M. (1997). Persistent myocardial ischemia increases GLUT1 glucose transporter expression in both ischemic and non-ischemic heart regions. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 29, 1675–1685.
- Brownlee, M. (2005). The pathobiology of diabetic complications: A unifying mechanism. *Diabetes*, 54, 1615–1625.
- Brownsey, R. W., Boone, A. N., & Allard, M. F. (1997). Actions of insulin on the mammalian heart: Metabolism, pathology and biochemical mechanisms. *Cardiovascular Research*, 34, 3–24.
- Brunkhorst, F. M., Clark, A. L., Forycki, Z. F., & Anker, S. D. (1999). Pyrexia, procalcitonin, immune activation and survival in cardiogenic shock: The potential importance of bacterial translocation. *International Journal of Cardiology*, 72, 3–10.
- Cai, L. U., & Kang, Y. J. (2001). Oxidative stress and diabetic cardiomyopathy: A brief review. *Cardiovascular Toxicology*, 1, 181–194.
- Candido, R., Forbes, J., Thomas, M. C., Thallas, V., Dean, R. G., Burns, W. C., Tikellis, C., Ritchie, R. H., Twigg, S. M., Cooper, M. E., & Burrell, L. M. (2003). A breaker of advanced glycation end products attenuates diabetes-induced myocardial structural changes. *Circulation Research*, 92, 785–792.
- Cao, C., Chen, Y., Wang, W., Liu, Y., & Liu, G. (2011). Ghrelin inhibits insulin resistance induced by glucotoxicity and lipotoxicity in cardiomyocyte. *Peptides*, 32, 209–215.
- Capes, S. E., Hunt, D., Malmberg, K., & Gerstein, H. C. (2000). Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: A systematic overview. *Lancet*, 355, 773–778.
- Ceriello, A. (1993). Coagulation activation in diabetes mellitus: The role of hyperglycaemia and therapeutic prospects. *Diabetologia*, 36, 1119–1125.
- Ceriello, A., Giugliano, D., Quattraro, A., Russo, P. D., & Torella, R. (1988). Blood glucose may condition factor VII levels in diabetic and normal subjects. *Diabetologia*, 31, 889–891.

- Chakrabarti, A. K., Singh, P., Gopalakrishnan, L., Kumar, V., Elizabeth Doherty, M., Abueg, C., Wang, W., & Gibson, C. M. (2012). Admission hyperglycemia and acute myocardial infarction: Outcomes and potential therapies for diabetics and nondiabetics. *Cardiology Research and Practice*, 2012, 704314.
- Chaudhuri, A., Janicke, D., Wilson, M. F., Tripathy, D., Garg, R., Bandyopadhyay, A., Calieri, J., Hoffmeyer, D., Syed, T., Ghanim, H., Aljada, A., & Dandona, P. (2004). Anti-inflammatory and profibrinolytic effect of insulin in acute ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation*, 109, 849–854.
- Chen, C., Pore, N., Behrooz, A., Ismail-Beigi, F., & Maity, A. (2001). Regulation of GLUT1 mRNA by hypoxia-inducible factor-1. Interaction between H-ras and hypoxia. *Journal of Biological Chemistry*, 276, 9519–9525.
- Cheung, N. W., Wong, V., & Mclean, M. (2006). The hyperglycemia: Intensive insulin infusion in infarction (HI-5) study—A randomised controlled trial of insulin infusion therapy for myocardial infarction. *Diabetes Care*, 29, 765–770.
- Chow, E., Bernjak, A., Williams, S., Fawdry, R. A., Hibbert, S., Freeman, J., Sheridan, P. J., & Heller, S. R. (2014). Risk of cardiac arrhythmias during hypoglycemia in patients with type 2 diabetes and cardiovascular risk. *Diabetes*, 63, 1738–1747.
- Chung, S. S., Ho, E. C., Lam, K. S., & Chung, S. K. (2003). Contribution of polyol pathway to diabetes-induced oxidative stress. *Journal of the American Society of Nephrology*, 14, S233–S236.
- Conrad, M., Jakupoglu, C., Moreno, S. G., Lippl, S., Banjac, A., Schneider, M., Beck, H., Hatzopoulos, A. K., Just, U., Sinowatz, F., Schmah, W., Chien, K. R., Wurst, W., Bornkamm, G. W., & Brielmeier, M. (2004). Essential role for mitochondrial thioredoxin reductase in hematopoiesis, heart development, and heart function. *Molecular and Cellular Biology*, 24, 9414–9423.
- Cruickshank, N. (1931). Coronary thrombosis and myocardial infarction, with glycosuria. *British Medical Journal*, 1(3666), 618–619.
- Dandona, P., Chaudhuri, A., Ghanim, H., & Mohanty, P. (2009). Insulin as an anti-inflammatory and antiatherogenic modulator. *Journal of the American College of Cardiology*, 53(5 Suppl), S14–S20.
- Da-Silva, W. S., Gómez-Puyou, A., de Gómez-Puyou, M. T., Moreno-Sanchez, R., De Felice, F. G., de Meis, L., Oliveira, M. F., & Galina, A. (2004). Mitochondrial bound hexokinase activity as a preventive antioxidant defense: Steady-state ADP formation as a regulatory mechanism of membrane potential and reactive oxygen species generation in mitochondria. *Journal of Biological Chemistry*, 279, 39846–39855.
- Davidoff, A. J., Davidson, M. B., Carmody, M. W., Davis, M.-E., & Ren, J. (2004). Diabetic cardiomyocyte dysfunction and myocyte insulin resistance: Role of glucose-induced PKC activity. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 262, 155–163.
- De Keulenaer, G. W., Alexander, R. W., Ushio-Fukai, M., Ishizaka, N., & Griendling, K. K. (1998). Tumour necrosis factor α activates a p22(phox)-based NADH oxidase in vascular smooth muscle. *The Biochemical Journal*, 329, 653–657.
- Dungan, K. M., Braithwaite, S. S., Preiser, J. C. (2009). Stress hyperglycaemia. *Lancet*, 373, 1798–1807.
- Falcão-Pires, I., Palladini, G., Gonçalves, N., Velden, J., Moreira-Gonçalves, D., Miranda-Silva, D., Salinaro, F., Paulus, W. J., Niessen, H. W. M., Perlini, S., & Leite-Moreira, A. F. (2011). Distinct mechanisms for diastolic dysfunction in diabetes mellitus and chronic pressure-overload. *Basic Research in Cardiology*, 106, 801–814.
- Feldhaus, L. M., & Liedtke, A. J. (1998). mRNA expression of glycolytic enzymes and glucose transporter proteins in ischemic myocardium with and without reperfusion. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 30, 2475–2485.
- Feng, Q., Lu, X., Jones, D. L., Shen, J., & Arnold, J. M. O. (2001). Increased inducible nitric oxide synthase expression contributes to myocardial dysfunction and higher mortality after myocardial infarction in mice. *Circulation*, 104, 700–704.
- Ferdinandy, P., Danial, H., Ambrus, I., Rothery, R. A., & Schulz, R. (2000). Peroxynitrite is a major contributor to cytokine-induced myocardial contractile failure. *Circulation Research*, 87, 241–247.
- Finney, S. J., Zekveld, C., Elia, A., & Evans, T. W. (2003). Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA*, 290, 2041–2047.
- Fitchett David, H., Udell, J. A., & Inzucchi, S. E. (2017). Heart failure outcomes in clinical trials of glucose-lowering agents in patients with diabetes: Heart failure and glucose-lowering agents. *European Journal of Heart Failure*, 19, 43–53.
- Förstermann, U., Closs, E. I., Pollock, J. S., Nakane, M., Schwarz, P., Gath, I., & Kleinert, H. (1994). Nitric oxide synthase isozymes. Characterization, purification, molecular cloning, and functions. *Hypertension*, 23(6 Pt 2), 1121–1131.
- Frye, R. L., August, P., Brooks, M. M., Hardison, R. M., Kelsey, S. F., MacGregor, J. M., Orchard, T. J., Chaitman, B. R., Genuth, S. M., Goldberg, S. H., Hlatky, M. A., Jones, T. L., Molitch, M. E., Nesto, R. W., Sako, E. Y., Sobel, B. E.; the BARI 2D Study Group. (2009). A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *New England Journal of Medicine*, 360, 2503–2515.
- Geraldes, P., & King, G. L. (2010). Activation of protein kinase C isoforms and its impact on diabetic complications. *Circulation Research*, 106, 1319–1331.
- Gilbert, R. E., & Krum, H. (2015). Heart failure in diabetes: Effects of anti-hyperglycaemic drug therapy. *Lancet*, 385, 2107–2117.
- Giordano, F. J. (2005). Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure. *Journal of Clinical Investigation*, 115, 500–508.
- Goldberg, R. J., Samad, N. A., Yarzebski, J., Gurwitz, J., Bigelow, C., & Gore, J. M. (1999). Temporal trends in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*, 340, 1162–1168.
- Guanghong, J., Hill, M. A., & Sowers, J. R. (2018). Diabetic cardiomyopathy: An update of mechanisms contributing to this clinical entity. *Circulation Research*, 122, 624–638.
- Guanghong, J., Whaley-Connell, A., & Sowers, J. R. (2018). Diabetic cardiomyopathy: A hyperglycaemia- and insulin-resistance-induced heart disease. *Diabetologia*, 61, 21–28.
- Gunst, J., & Schetz, M. (2009). Clinical benefits of tight glycaemic control: Effect on the kidney. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 23, 431–439.
- Hasdai, D., Holmes, D. R., Jr., Topol, E. J., Berger, P. B., Criger, D. A., Hochman, J. S., Bates, E. R., Vahanian, A., Armstrong, P. W., Wilcox, R., Ohman, E. M., & Califf, R. M. (1999). Frequency and clinical outcome of cardiogenic shock during acute myocardial infarction among patients receiving reteplase or alteplase. Results from GUSTO-III. *European Heart Journal*, 20, 128–135.
- Hirsch, I. B., & O'Brien, K. D. (2012). How to best manage glycemia and non-glycemia during the time of acute myocardial infarction. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 14(Suppl 1), S22–S32.
- Ho, T. W., Cheng, W. T., Kravtsov, G. M., Tong, X. Y., Hou, X. Y., Chung, S. K., & Chung, S. S. M. (2010). Cardiac contractile

- dysfunction during acute hyperglycemia due to impairment of SERCA by polyol pathway-mediated oxidative stress. *American Journal of Physiology. Cell Physiology*, 299, C643–C653.
- Hochman, J. S., Buller, C. E., Sleeper, L. A., Boland, J., Dzavik, V., Sanborn, T. A., Godfrey, E., White, H. D., Lim, J., & LeJemtel, T. (2000). Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction—etiologies, management and outcome: A report from the SHOCK Trial Registry. Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock? *Journal of the American College of Cardiology*, 36(3 Suppl A):1063–1070.
- Hotamisligil, G. S. (1999). Mechanisms of TNF- α -induced insulin resistance. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 107(2), 119–125.
- Hotamisligil, G. S., Choy, L. N., & Spiegelman, B. M. (1994). Tumor necrosis factor alpha inhibits signaling from the insulin receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91, 4854–4858.
- Hsu, C. H., Wei, J., Chen, Y. C., Yang, S., Tsai, C., & Lin, C. (2006). Cellular mechanisms responsible for the inotropic action of insulin on failing human myocardium. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, 25, 1126–1134.
- Ide, T., Tsutsui, H., Kinugawa, S., Utsumi, H., Kang, D., Hattori, N., Uchida, K., Arimura, K.-I., Egashira, K., & Takeshita, A. (1999). Mitochondrial electron transport complex I is a potential source of oxygen free radicals in the failing myocardium. *Circulation Research*, 85, 357–363.
- Isabella, E., Nuti, R., Picchioni, T., Dotta, F., & Palazzuoli, A. (2019). Molecular dysfunction and phenotypic derangement in diabetic cardiomyopathy. *International Journal of Molecular Sciences*, 20, 3264.
- Jain, S. K., Nagi, D. K., Slavin, B. M., Lumb, P. J., & Yudkin, J. S. (1993). Insulin therapy in type 2 diabetic patients suppresses plasminogen activator inhibitor (PAI-1) activity and proinsulin-like molecules independently of glycaemic control. *Diabetic Medicine*, 10, 27–32.
- Jensen, C. J., Eberle, H. C., Nassenstein, K., Schlosser, T., Farazandeh, M., Naber, C. K., Sabin, G. V., & Bruder, O. (2011). Impact of hyperglycemia at admission in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction as assessed by contrast-enhanced MRI. *Clinical Research in Cardiology*, 100, 649–659.
- Ji, L., Fu, F., Zhang, L., Liu, W., Cai, X., Zhang, L., Zheng, Q., Zhang, H., & Gao, F. (2010). Insulin attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury via reducing oxidative/nitrative stress. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 298, E871–E880.
- Jia, G., DeMarco, V. G., & Sowers, J. R. (2016). Insulin resistance and hyperinsulinaemia in diabetic cardiomyopathy. *Nature Reviews Endocrinology*, 2, 144–153.
- Jones, S. P., Zachara, N. E., Ngoh, G. A., Hill, B. G., Teshima, Y., Bhatnagar, A., Hart, G. W., & Marbán, E. (2008). Cardioprotection by N-acetylglucosamine linkage to cellular proteins. *Circulation*, 117, 1172–1182.
- Jyotiska, C., Bains, Y., Guha, S., Kahn, A., Hall, D., Bose, N., Gugliucci, A., & Kapahi, P. (2018). The role of advanced glycation end products in aging and metabolic diseases: Bridging association and causality. *Cell Metabolism*, 28, 337–352.
- Kador, P. F., & Kinoshita, J. H. (1985). Role of aldose reductase in the development of diabetes-associated complications. *American Journal of Medicine*, 79, 8–12.
- Karetnikova, V., Gruzdeva, O., Uchasova, E., Osokina, A., & Barbarash, O. (2016). Glucose levels as a prognostic marker in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: A case-control study. *BMC Endocrine Disorders*, 16, 31.
- Karina, H., Bernardo, B. C., McMullen, J. R., & Ritchie, R. H. (2014). Diabetic cardiomyopathy: Mechanisms and new treatment strategies targeting antioxidant signaling pathways. *Pharmacology & Therapeutics*, 142, 375–415.
- Kataja, A., Tarvasmäki, T., Lassus, J., Cardoso, J., Mebazaa, A., Køber, L., Sionis, A., Spinar, J., Carubelli, V., Banaszewski, M., Marino, R., Parissis, J., Nieminen, M. S., & Harjola, V.-P. (2017). The association of admission blood glucose level with the clinical picture and prognosis in cardiogenic shock—Results from the CardShock Study. *International Journal of Cardiology*, 226, 48–52.
- Kaul, N., Siveski-Iliskovic, N., Hill, M., Slezak, J., & Singal, P. K. (1993). Free radicals and the heart. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 30, 55–67.
- Kline, J. A., Raymond, R. M., Leonova, E. D., Williams, T. C., & Watts, J. A. (1997). Insulin improves heart function and metabolism during non-ischemic cardiogenic shock in awake canines. *Cardiovascular Research*, 34, 289–298.
- Kosiborod, M., Inzucchi, S. E., Krumholz, H. M., Masoudi, F. A., Goyal, A., Xiao, L., Jones, P. G., Fiske, S., & Spertus, J. A. (2009). Glucose normalization and outcomes in patients with acute myocardial infarction. *Archives of Internal Medicine*, 169, 438–446.
- Kosiborod, M., Rathore, S. S., Inzucchi, S. E., Masoudi, F. A., Wang, Y., Havranek, E. P., & Krumholz, H. M. (2005). Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction: Implications for patients with and without recognized diabetes. *Circulation*, 111, 3078–3086.
- Koya, D., Jirousek, M. R., Lin, Y. W., Ishii, H., Kuboki, K., & King, G. L. (1997). ‘Characterization of protein kinase C beta isoform activation on the gene expression of transforming growth factor-beta, extracellular matrix components, and prostanooids in the glomeruli of diabetic rats’. *Journal of Clinical Investigation*, 100, 115–126.
- Kraegen, E. W., Sowden, J. A., Halstead, M. B., Clark, P. W., Rodnick, K. J., Chisholm, D. J., & James, D. E. (1993). Glucose transporters and in vivo glucose uptake in skeletal and cardiac muscle: Fasting, insulin stimulation and immunolocalization studies of GLUT1 and GLUT4. *The Biochemical Journal*, 295, 287–293.
- Lang, C. H., Dobrescu, C., & Bagby, G. J. (1992). Tumor necrosis factor impairs insulin action on peripheral glucose disposal and hepatic glucose output. *Endocrinology*, 130, 43–52.
- LaPar, D. J., Hajzus, V. A., Yunge Zhao, C., Lau, C. L., French, B. A., Kron, I. L., Sharma, A. K., & Laubach, V. E. (2012). Acute hyperglycemic exacerbation of lung ischemia-reperfusion injury is mediated by receptor for advanced glycation end-products signaling. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 46, 299–305.
- Laskowski, A., Woodman, O. L., Cao, A. H., Drummond, G., Marshall, T., Kaye, D., & Ritchie, R. (2006). Antioxidant actions contribute to the antihypertrophic effects of atrial natriuretic peptide in neonatal rat cardiomyocytes. *Cardiovascular Research*, 72, 112–123.
- Latet, S. C., Hoymans, V. Y., Van Herck, P. L., & Vrints, C. J. (2015). The cellular immune system in the post-myocardial infarction repair process. *International Journal of Cardiology*, 179, 240–247.
- Lazzeri, C., Valente, S., Chiostri, M., Attanà, P., & Gensini, G. F. (2015). Early glucose variability in cardiogenic shock following acute myocardial infarction: A pilot study. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*, 9, 127–132.
- Lee, A. Y., & Chung, S. S. (1999). Contributions of polyol pathway to oxidative stress in diabetic cataract. *The FASEB Journal*, 13, 23–30.

- Lee, J. C., & Downing, S. E. (1976). Effects of insulin on cardiac muscle contraction and responsiveness to norepinephrine. *American Journal of Physiology*, 230, 1360–1365.
- Lee, T. F., Burt, M. G., Heilbronn, L. K., Mangoni, A. A., Wong, V. W., McLean, M., & Cheung, N. W. (2017). Relative hyperglycemia is associated with complications following an acute myocardial infarction: A post-hoc analysis of HI-5 data. *Cardiovascular Diabetology*, 16, 157.
- Lemkes, B. A., Hermanides, J., Devries, J. H., Holleman, F., Meijers, J. C. M., & Hoekstra, J. B. L. (2010). Hyperglycemia: A prothrombotic factor? Hyperglycemia and hypercoagulability. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 8, 1663–1669.
- Leor, J., Goldbourt, U., Reicher-Reiss, H., Kaplinsky, E., & Behar, S. (1993). Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction in patients without heart failure on admission: incidence, risk factors, and outcome. *American Journal of Medicine*, 94, 265–273.
- Li, D. Y., Yang, B. C., & Mehta, J. L. (1999). Tumor necrosis factor- α enhances hypoxia-reoxygenation-mediated apoptosis in cultured human coronary artery endothelial cells: Critical role of protein kinase C. *Cardiovascular Research*, 42, 805–813.
- Li, G., Ali, I. S., & Currie, R. W. (2006). Insulin induces myocardial protection and Hsp70 localization to plasma membranes in rat hearts. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, 291, H1709–H1721.
- Li, H., Lu, C., Xu, L., Tian, N., Gao, X., Fan, Z., Ye, L., Chen, S., Ma, J., & Su, X. (2018). The relationship between GRACE risk score and glucose fluctuation in patients with acute coronary syndrome and abnormal glucose metabolism. *International Journal of Diabetes in Developing Countries*, 38, 195–201.
- Li, J. M., Gall, N. P., Grieve, D. J., Chen, M., & Shah, A. M. (2002). Activation of NADPH oxidase during progression of cardiac hypertrophy to failure. *Hypertension*, 40, 477–484.
- Liang-jun, Y. (2018). Redox imbalance stress in diabetes mellitus: Role of the polyol pathway. *Animal Models and Experimental Medicine*, 1, 7–13.
- Lim, N., Dubois, M. J., De Backer, D., & Vincent, J.-L. (2003). Do all nonsurvivors of cardiogenic shock die with a low cardiac index? *Chest*, 124, 1885–1891.
- Liu, B., El Alaoui-Talibi, Z., Clanachan, A. S., Schulz, R., & Lopaschuk, G. D. (1996). Uncoupling of contractile function from mitochondrial TCA cycle activity and MVO₂ during reperfusion of ischemic hearts. *American Journal of Physiology*, 270, H72–H80.
- Liu, L., Wang, Y., Cao, Z. Y., Wang, M. M., Liu, X. M., Gao, T., Hu, Q. K., Yuan, W. J., & Lin, L. (2015). Up-regulated TLR4 in cardiomyocytes exacerbates heart failure after long-term myocardial infarction. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 19, 2728–2740.
- Lopaschuk Gary, D., & Stanley, W. C. (1997). Glucose metabolism in the ischemic heart. *Circulation*, 95, 313–315.
- Lucchesi, B. R., Medina, M., & Kniffen, F. J. (1972). The positive inotropic action of insulin in the canine heart. *European Journal of Pharmacology*, 18, 107–115.
- Macrae, D., Grieve, R., Allen, E., Sadique, Z., Morris, K., Pappachan, J., Parslow, R., Tasker, R. C., & Elbourne, D. (2014). A randomized trial of hyperglycemic control in pediatric intensive care. *New England Journal of Medicine*, 370, 107–118.
- Maier, S., Aulbach, F., Simm, A., Lange, V., Langenfeld, H., Behre, H., Kersting, U., Walter, U., & Kirstein, M. (1999). Stimulation of L-type Ca²⁺ current in human atrial myocytes by insulin. *Cardiovascular Research*, 44, 390–397.
- Malmberg, K., Norhammar, A., Wedel, H., & Rydén, L. (1999). Glycometabolic state at admission: Important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction. *Circulation*, 99, 2626–2632.
- Malmberg, K., Rydén, L., Efendic, S., Herlitz, J., Nicol, P., Waldenström, A., Wedel, H., & Welin, L. (1995). Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): Effects on mortality at 1 year. *Journal of the American College of Cardiology*, 26, 57–65.
- Malmberg, K., Rydén, L., Wedel, H., Birkeland, K., Bootsma, A., Dickstein, K., Efendic, S., Fisher, M., Hamsten, A., Herlitz, J., Hildebrandt, P., MacLeod, K., Laakso, M., Torp-Pedersen, C., & Waldenström, A. (2005). Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): Effects on mortality and morbidity. *European Heart Journal*, 26, 650–661.
- Mamas Mamas, A., Neyses, L., & Fath-Ordoubadi, F. (2010). ‘A meta-analysis of glucose-insulin-potassium therapy for treatment of acute myocardial infarction’. *Experimental and Clinical Cardiology*, 15, e20–e24.
- Marfella, R., Di Filippo, C., Portoghese, M., Ferraraccio, F., Rizzo, M. R., Siniscalchi, M., Musacchio, E., D’Amico, M., Rossi, F., & Paolisso, G. (2009). Tight glycemic control reduces heart inflammation and remodeling during acute myocardial infarction in hyperglycemic patients. *Journal of the American College of Cardiology*, 53, 1425–1436.
- Marfella, R., Siniscalchi, M., Esposito, K., Sellitto, A., de Fanis, U., Romano, C., Portoghese, M., Siciliano, S., Nappo, F., Sasso, F. C., Mininni, N., Cacciapuoti, F., Lucivero, G., Giunta, R., Verza, M., & Giugliano, D. (2003). Effects of stress hyperglycemia on acute myocardial infarction: Role of inflammatory immune process in functional cardiac outcome. *Diabetes Care*, 26, 3129–3135.
- Marik, P. E., & Bellomo, R. (2013). Stress hyperglycemia: An essential survival response!. *Critical Care*, 17, 305.
- McCowen, K. C., Malhotra, A., & Bistrian, B. R. (2001). Stress-induced hyperglycemia. *Critical Care Clinics*, 17, 107–124.
- McMurray, J. J. V., Solomon, S. D., Inzucchi, S. E., Køber, L., Kosiborod, M. N., Martinez, F. A., Ponikowski, P., Sabatine, M. S., Anand, I. S., Bělohávek, J., Böhm, M., Chiang, C. E., Chopra, V. K., de Boer, R. A., Desai, A. S., Diez, M., Drozd, J., Dukát, A., Ge, J., ... DAPA-HF Trial Committees and Investigators. (2019). Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *New England Journal of Medicine*, 381, 1995–2008.
- Mendelson Scott, D. (2008). The pathophysiology of metabolic syndrome. In Bagchi, D. & Sreejayan, N. (Eds.), *Metabolic syndrome and psychiatric illness* (pp. 27–48). Academic Press.
- Modan, B., Schor, S., & Shani, M. (1975). Acute myocardial infarction: Prognostic value of white blood cell count and blood glucose level. *JAMA*, 233, 266–267.
- Moller, D. E. (2000). Potential role of TNF- α in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 11, 212–217.
- Muniyappa, R., Montagnani, M., Koh, K. K., & Quon, M. J. (2007). Cardiovascular actions of insulin. *Endocrine Reviews*, 28, 463–491.
- Nakagami, H., Takemoto, M., & Liao, J. K. (2003). NADPH oxidase-derived superoxide anion mediates angiotensin II-induced cardiac hypertrophy. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 35, 851–859.
- Nathan, C., & Xie, Q. W. (1994). Nitric oxide synthases: Roles, tolls, and controls. *Cell*, 78, 915–918.

- Ng, K. W., Allen, M. L., Desai, A., Macrae, D., & Pathan, N. (2012). Cardioprotective effects of insulin: How intensive insulin therapy may benefit cardiac surgery patients. *Circulation*, 125, 721–728.
- Nishikawa, T., Edelstein, D., Du, X. L., Yamagishi, S.-I., Matsumura, T., Kaneda, Y., Yorek, M. A., Beebe, D., Oates, P. J., Hammes, H.-P., Giardino, I., & Brownlee, M. (2000). Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature*, 404, 787–790.
- Nordberg, J., & Arner, E. S. (2001). Reactive oxygen species, anti-oxidants, and the mammalian thioredoxin system. *Free Radical Biology & Medicine*, 31, 1287–1312.
- Opie, L. H. (2014). Cardiac metabolism in health and disease. In Willis, M. Homeister, J. & Stone, J. (Eds.), *Cellular and molecular pathobiology of cardiovascular disease* (pp. 23–36). Elsevier.
- Pacher, P., Obrosova, I. G., Mabley, J. G., Szabó, C. (2005). Role of nitrosative stress and peroxynitrite in the pathogenesis of diabetic complications. Emerging new therapeutical strategies. *Current Medicinal Chemistry*, 12, 267–275.
- Packer, M., Anker, S. D., Butler, J., Filippatos, G., Pocock, S. J., Carson, P., Januzzi, J., Verma, S., Tsutsui, H., Brueckmann, M., Jamal, W., Kimura, K., Schnee, J., Zeller, C., Cotton, D., Bocchi, E., Böhm, M., Choi, D.-J., Chopra, V., ... Zannad, F. (2020). Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *New England Journal of Medicine*, 383, 1413–1424.
- Packer, M., Anker, S. D., Butler, J., Filippatos, G., & Zannad, F. (2017). Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of patients with heart failure: Proposal of a novel mechanism of action. *JAMA Cardiology*, 2, 1025–1029.
- Pagano, P. J., Chanock, S. J., Siwik, D. A., Colucci, W. S., & Clark, J. K. (1998). Angiotensin II induces p67phox mRNA expression and NADPH oxidase superoxide generation in rabbit aortic adventitial fibroblasts. *Hypertension*, 32, 331–337.
- Pascual, F., & Coleman, R. A. (2016). ‘Fuel availability and fate in cardiac metabolism: A tale of two substrates’. *Biochimica et Biophysica Acta. Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1861, 1425–1433.
- Pastorino, J. G., Shulga, N., & Hoek, J. B. (2002). Mitochondrial binding of hexokinase II inhibits Bax-induced cytochrome c release and apoptosis. *Journal of Biological Chemistry*, 277, 7610–7618.
- Pinto, D. S., Skolnick, A. H., Kirtane, A. J., Murphy, S. A., Barron, H. V., Giugliano, R. P., Cannon, C. P., Braunwald, E., & Gibson, C. M. (2005). U-shaped relationship of blood glucose with adverse outcomes among patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, 46, 178–180.
- Planer, D., Witzenbichler, B., Guagliumi, G., Peruga, J. Z., Brodie, B. R., Xu, K., Fahy, M., Mehran, R., & Stone, G. W. (2013). Impact of hyperglycemia in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention: the HORIZONS-AMI Trial. *International Journal of Cardiology*, 167, 2572–2579.
- Pocock, S. J., Wang, D., Pfeffer, M. A., Yusuf, S., McMurray, J. J. V., Swedberg, K. B., Östergren, J., Michelson, E. L., Pieper, K. S., & Granger, C. B. (2006). Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *European Heart Journal*, 27, 65–75.
- Pollack, P. S., Malhotra, A., Fein, F. S., & Scheuer, J. (1986). Effects of diabetes on cardiac contractile proteins in rabbits and reversal with insulin. *American Journal of Physiology*, 251, H448–H454.
- Pöss, J., Köster, J., Fuernau, G., Eitel, I., de Waha, S., Ouarrak, T., Lassus, J., Harjola, V.-P., Zeymer, U., Thiele, H., & Desch, S. (2017). Risk stratification for patients in cardiogenic shock after acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, 69, 1913–1920.
- Pudil, R., Krejsek, J., Pidrmán, V., Gregor, J., Tichý, M., & Bureš, J. (2001). Inflammatory response to acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Acta Medica (Hradec Kralove)*, 44, 149–151.
- Quagliaro, L., Piconi, L., Assaloni, R., Martinelli, L., Motz, E., & Ceriello, A. (2003). Intermittent high glucose enhances apoptosis related to oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells: The role of protein kinase C and NAD(P)H-oxidase activation. *Diabetes*, 52, 2795–2804.
- Ramirez-Correa, G. A., Jin, W., Wang, Z., Zhong, X., Gao, W. D., Dias, W. B., Vecoli, C., Hart, G. W., & Murphy, A. M. (2008). O-linked GlcNAc modification of cardiac myofibrillar proteins: a novel regulator of myocardial contractile function. *Circulation Research*, 103, 1354–1358.
- Rao, A. K., Chouhan, V., Chen, X., Sun, L., & Boden, G. (1999). Activation of the tissue factor pathway of blood coagulation during prolonged hyperglycemia in young healthy men. *Diabetes*, 48, 1156–1161.
- Rattigan, S., Appleby, G., & Clark, M. (1991). Insulin-like action of catecholamines and Ca^{2+} to stimulate glucose transport and GLUT4 translocation in perfused rat heart. *Biochimica Et Biophysica Acta*, 1092, 217–223.
- Ritchie, R. H., Cao, A. H., Kiriazis, H., Xu, Q., Du, X. J., & Kaye, D. M. (2005). Functional characteristics of diabetic cardiomyopathy in the streptozotocin insulin deficient rat in vivo. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 39, 571.
- Ritchie, R. H., & Delbridge, L. M. D. (2006). Cardiac hypertrophy, substrate utilization and metabolic remodelling: Cause or effect? *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 33, 159–166.
- Rogers, W. J., Russell, R. O. Jr, McDaniel, H. G., & Rackley, C. E. (1977). Acute effects of glucose-insulin-potassium infusion on myocardial substrates, coronary blood flow and oxygen consumption in man. *American Journal of Cardiology*, 40, 421–428.
- Rossetti, L., Giaccari, A., & DeFronzo, R. A. (1990). Glucose toxicity. *Diabetes Care*, 13, 610–630.
- Schaffer, S. W., Croft, C. B., & Solodushko, V. (2000). Cardioprotective effect of chronic hyperglycemia: Effect on hypoxia-induced apoptosis and necrosis. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, 278, H1948–H1954.
- Seddon, M., Looi, Y. H., & Shah, A. M. (2007). Oxidative stress and redox signaling in cardiac hypertrophy and heart failure. *Heart*, 93, 903–907.
- Selker, H. P., Beshansky, J. R., Sheehan, P. R., Massaro, J. M., Griffith, J. L., D’Agostino, R. B., Ruthazer, R., Atkins, J. M., Sayah, A. J., Levy, M. K., Richards, M. E., Aufderheide, T. P., Braude, D. A., Pirrallo, R. G., Doyle, D. D., Frascione, R. J., Kosiak, D. J., Leaming, J. M., Van Gelder, C. M., ... Udelsom, J. E. (2012). Out-of-hospital administration of intravenous glucose-insulin-potassium in patients with suspected acute coronary syndromes: The IMMEDIATE randomized controlled trial. *JAMA*, 307, 1925.
- Seta, Y., Shan, K., Bozkurt, B., Oral, H., & Mann, D. L. (1996). Basic mechanisms in heart failure: The cytokine hypothesis. *Journal of Cardiac Failure*, 2, 243–249.

- Shah, M. S., & Brownlee, M. (2016). Molecular and cellular mechanisms of cardiovascular disorders in diabetes. *Circulation Research*, 118, 1808–1829.
- Shao, D., & Tian, R. (2015). Glucose transporters in cardiac metabolism and hypertrophy. *Comprehensive Physiology*, 6, 331–351.
- Shpektor, A. (2010). Cardiogenic shock: The Role Of Inflammation. *Acute Cardiac Care*, 12, 115–118.
- Siegelaar, S. E., Hermanides, J., Oudemans-van Straaten, H. M., van der Voort, P. H. J., Bosman, R. J., Zandstra, D. F., & DeVries, J. H. (2010). Mean glucose during ICU admission is related to mortality by a U-shaped curve in surgical and medical patients: A retrospective cohort study. *Critical Care*, 14, R224.
- Srinivasan, V. (2012). Stress hyperglycemia in pediatric critical illness: The intensive care unit adds to the stress!. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 6, 37–47.
- Stanley, W. C., Recchia, F. A., & Lopaschuk, G. D. (2005). Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiological Reviews*, 85, 1093–1129.
- Stegenga, M. E., van der Crabben, S. N., Blümer, R. M., Levi, M., Meijers, J. C. M., Serlie, M. J., Tanck, M. W. T., Sauerwein, H. P., & van der Poll, T. (2008). Hyperglycemia enhances coagulation and reduces neutrophil degranulation, whereas hyperinsulinemia inhibits fibrinolysis during human endotoxemia. *Blood*, 112, 82–89.
- Sugamura, K., & Keaney, J. F. (2011). Reactive oxygen species in cardiovascular disease. *Free Radical Biology and Medicine*, 51, 978–992.
- Sung, J., Bochicchio, G. V., Joshi, M., Bochicchio, K., Tracy, K., & Scalea, T. M. (2005). Admission hyperglycemia is predictive of outcome in critically ill trauma patients. *Journal of Trauma*, 59, 80–83.
- Sutton, M. G., & Sharpe, N. (2000). Left ventricular remodeling after myocardial infarction: Pathophysiology and therapy. *Circulation*, 101, 2981–2988.
- Szablewski, L. (2017). Glucose transporters in healthy heart and in cardiac disease. *International Journal of Cardiology*, 230, 70–75.
- Tada, K., Nagao, K., Tanjoh, K., & Hayashi, N. (2006). Prognostic value of blood glucose in patients with cardiogenic shock. *Circulation Journal*, 70, 1064–1069.
- Talukder, M. A. H., Kalyanasundaram, A., Zuo, L., Velayutham, M., Nishijima, Y., Periasamy, M., & Zweier, J. L. (2008). Is reduced SERCA2a expression detrimental or beneficial to postischemic cardiac function and injury? Evidence from heterozygous SERCA2a knockout mice. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, 294, H1426–H1434.
- Terlecki, M., Bednarek, A., Kawecka-Jaszcz, K., Czarnecka, D., & Bryniarski, L. (2013). Acute hyperglycaemia and inflammation in patients with ST segment elevation myocardial infarction. *Kardiologia Polska*, 71, 260–267.
- The CREATE-ECLA Trial Group Investigators*. (2005). ‘Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the CREATE-ECLA randomized controlled trial’. *JAMA*, 293, 437.
- The NICE-SUGAR Study Investigators (2009). Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *New England Journal of Medicine*, 360, 1283–1297.
- The ORIGIN Trial Investigators (2012). Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *New England Journal of Medicine*, 367, 319–328.
- Thiele, H., Ohman, E. M., de Waha-Thiele, S., Zeymer, U., & Desch, S. (2019). ‘Management of cardiogenic shock complicating myocardial infarction: An update 2019’. *European Heart Journal*, 40, 2671–2683.
- Timmer, J. R., Hoekstra, M., Nijsten, M. W., van der Horst, I. C. C., Ottervanger, J. P., Slingerland, R. J., Dambrink, J.-H.- E., Bilo, H. J. G., Zijlstra, F., & van 't Hof, A. W. J. (2011). Prognostic value of admission glycosylated hemoglobin and glucose in non-diabetic patients with ST-segment-elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Circulation*, 124, 704–711.
- Torre-Amione, G., Kapadia, S., Lee, J., Durand, J.-B., Bies, R. D., Young, J. B., & Mann, D. L. (1996). Tumor necrosis factor- α and tumor necrosis factor receptors in the failing human heart. *Circulation*, 93, 704–711.
- Vaidyula, V. R., Rao, A. K., Mozzoli, M., Homko, C., Cheung, P., & Boden, G. (2006). Effects of hyperglycemia and hyperinsulinemia on circulating tissue factor procoagulant activity and platelet CD40 ligand. *Diabetes*, 55, 202–208.
- Van de Werf, F., Bax, J., Betriu, A., Blomstrom-Lundqvist, C., Crea, F., Falk, V., Filippatos, G., Fox, K., Huber, K., Kastrati, A., Rosengren, A., Steg, P. G., Tubaro, M., Verheugt, F., Weidinger, F., Weis, M.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). (2008). Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal*, 29, 2909–2945.
- Van den Berghe, G., Wilmer, A., Hermans, G., Meersseman, W., Wouters, P. J., Milants, I., Van Wijngaerden, E., Bobbaers, H., & Bouillon, R. (2006). Intensive insulin therapy in the medical ICU. *New England Journal of Medicine*, 354, 449–461.
- Van den Berghe, G., Wouters, P., Weekers, F., Verwaest, C., Bruyninckx, F., Schetz, M., Vlasselaers, D., Ferdinande, P., Lauwers, P., & Bouillon, R. (2001). Intensive insulin therapy in critically ill patients. *New England Journal of Medicine*, 345, 1359–1367.
- Van der Horst, I. C. C., Zijlstra, F., van't Hof, A. W. J., Doggen, C. J. M., de Boer, M.-J., Suryapranata, H., Hoorntje, J. C. A., Dambrink, J.-H.- E., Gans, R. O. B., & Bilo, H. J. G. (2003). ‘Glucose-insulin-potassium infusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction’. *Journal of the American College of Cardiology*, 42, 784–791.
- Van Linthout, S., & Tschöpe, C. (2017). Inflammation—Cause or consequence of heart failure or both? *Current Heart Failure Reports*, 14, 251–265.
- Vanhorebeek, I., Ellger, B., De Vos, R., Boussemaere, M., Debaveye, Y., Perre, S. V., Rabbani, N., Thornalley, P. J., & Van den Berghe, G. (2009). Tissue-specific glucose toxicity induces mitochondrial damage in a burn injury model of critical illness. *Critical Care Medicine*, 37, 1355–1364.
- Vanhorebeek, I., & Van den Berghe, G. (2006). Diabetes of injury: Novel insights. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 35, 859–872, x.
- Verma, S., Maitland, A., Weisel, R. D., Li, S.-H., Fedak, P. W. M., Pomroy, N. C., Mickle, D. A. G., Li, R.-K., Ko, L., & Rao, V. (2002). Hyperglycemia exaggerates ischemia-reperfusion-induced cardiomyocyte injury: Reversal with endothelin antagonism. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 123, 1120–1124.
- Vlasselaers, D., Milants, I., Desmet, L., Wouters, P. J., Vanhorebeek, I., van den Heuvel, I., Mesotten, D., Casaer, M. P., Meyfroidt, G., Ingels, C., Muller, J., Van Cromphaut, S., Schetz, M., & Van den Berghe, G. (2009). Intensive insulin therapy for patients in paediatric intensive care: A prospective, randomised controlled study. *Lancet*, 373(9663), 547–556.

- von Lewinski, D., Bruns, S., Walther, S., Kögler, H., & Pieske, B. (2005). Insulin causes $[Ca^{2+}]_i$ -dependent and $[Ca^{2+}]_i$ -independent positive inotropic effects in failing human myocardium. *Circulation*, *111*, 2588–2595.
- Wahab Nazneem, N., Cowden, E. A., Pearce, N. J., Gardner, M. J., Merry, H., & Cox, J. L. (2002). Is blood glucose an independent predictor of mortality in acute myocardial infarction in the thrombolytic era? *Journal of the American College of Cardiology*, *40*, 1748–1754.
- Wakasaki, H., Koya, D., Schoen, F. J., Jirousek, M. R., Ways, D. K., Hoit, B. D., Walsh, R. A., & King, G. L. (1997). Targeted overexpression of protein kinase C beta 2 isoform in myocardium causes cardiomyopathy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *94*, 9320–9325.
- Wold Loren, E., Ceylan-Isik, A. F., & Ren, J. (2005). Oxidative stress and stress signaling: Menace of diabetic cardiomyopathy. *Acta Pharmacologica Sinica*, *26*, 908–917.
- Wong, V. W., McLean, M., Boyages, S. C., & Cheung, N. W. (2004). C-reactive protein levels following acute myocardial infarction: Effect of insulin infusion and tight glycemic control. *Diabetes Care*, *27*, 2971–2973.
- Xiu, F., Stanojcic, M., Diao, L., & Jeschke, M. G. (2014). Stress hyperglycemia, insulin treatment, and innate immune cells. *International Journal of Endocrinology*, *2014*, 486403.
- Yokoe, S., Asahi, M., Takeda, T., Otsu, K., Taniguchi, N., Miyoshi, E., & Suzuki, K. (2010). Inhibition of phospholamban phosphorylation by O-GlcNAcylation: implications for diabetic cardiomyopathy. *Glycobiology*, *20*, 1217–1226.
- Young, L. H., Coven, D. L., & Russel, R. R. (2000). Cellular and molecular regulation of cardiac glucose transport. *Journal of Nuclear Cardiology*, *7*, 267–276.
- Zeng, C., Wang, J., Li, N., Shen, M., Wang, D., Yu, Q., & Wang, H. (2014). AKAP150 mobilizes CPKC-dependent cardiac glucotoxicity. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, *307*, E384–E397.
- Zeng, G., & Quon, M. J. (1996). ‘Insulin-stimulated production of nitric oxide is inhibited by wortmannin’. Direct measurement in vascular endothelial cells. *Journal of Clinical Investigation*, *98*, 894–898.
- Zequan, Y., Laubach, V. E., Brent, A., & Kron, I. L. (2009). Acute hyperglycemia enhances oxidative stress and exacerbates myocardial infarction by activating nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase during reperfusion. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, *137*, 723–729.
- Zhang, J. W., & Zhou, Y. J. (2016). Association of silent hypoglycemia with cardiac events in non-diabetic subjects with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary interventions. *BMC Cardiovascular Disorders*, *16*, 75.
- Zhang, Y., Bauersachs, J., & Langer, H. F. (2017). Immune mechanisms in heart failure: Heart failure and immune mechanisms. *European Journal of Heart Failure*, *19*, 1379–1389.
- Zinman, B., Wanner, C., & Lachin, J. M. (2015). Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, *373*, 2117–2128.

How to cite this article: Scheen M, Giraud R, Bendjelid K. Stress hyperglycemia, cardiac glucotoxicity, and critically ill patient outcomes current clinical and pathophysiological evidence. *Physiol Rep*. 2021;9:e14713. <https://doi.org/10.14814/phy2.14713>

Discussion

La glucotoxicité myocardique semble expliquer la relation entre l'élévation supraphysiologique de la glycémie et l'augmentation de la mortalité observée lors d'une défaillance cardiaque^{23, 24, 53, 112}. La production d'hormones de stress telles que les catécholamines, le glucagon ainsi que le cortisol participent à la dérégulation de la glycémie dans ces états d'agression hémodynamique et métabolique, par le biais d'une augmentation de la néoglucogenèse, de la glycogénolyse hépatique ainsi que l'installation d'une résistance périphérique à l'insuline^{1, 22, 35, 37-39}.

L'uprégulation de transporteurs du glucose du type GLUT1 à la surface membranaire des cardiomyocytes ischémiques semble contribuer au shunt du glucose vers le milieu intracellulaire et à l'activation de voies glycolytiques et non-glycolytiques (voie des polyols, voie des hexosamines, voie PKC)^{1, 22-26, 53}. Ces dernières résultent en une production augmentée de radicaux libres, également observé au sein des cellules endothéliales, qui vont cibler et déréguler diverses protéines intracellulaires^{1, 28, 30, 186, 187}.

L'hyperglycémie de stress et la fonction myocardique interagissent au sein d'un carrefour cardio-métabolique modulé par l'inflammation, le stress oxydatif et l'ischémie de reperfusion^{1, 50, 88, 95}. La correction de la glycémie par l'utilisation d'insuline semble, selon certaines études, améliorer de manière significative le pronostic des patients avec un infarctus myocardique ou en état de choc cardiogénique^{14, 55}. Ces résultats sont cependant extrêmement débattu au vue de l'hétérogénéité des résultats issus des diverses méta-analyses^{60, 61, 136, 168, 169, 171, 172}.

Nous manquons encore de données concernant les cibles de glycémies optimales chez les patients avec défaillances cardiaques en milieu de soins intensifs, ainsi que des données prospectives sur l'efficacité thérapeutique d'une administration précoce et soutenue d'insuline chez les malades avec un infarctus du myocarde.

L'apparition sur le marché des nouvelles molécules inhibitrices du cotransport sodium glucose 2 (iSGLT-2), nous sert de témoin supplémentaire du rôle prépondérant de la physiologie du glucose dans le pronostic de patients avec une maladie cardiovasculaire¹⁷⁶⁻¹⁸². Il est désormais certain que ce domaine mériterait un investissement académique en terme de recherche clinique et fondamentale afin d'optimiser la prise en charge de l'hyperglycémie de stress pour les patients avec atteintes myocardiques aux soins intensifs.

Une approche polymodale devrait être certainement investiguée avec un accent sur les cibles optimales de glycémie pour les patients avec défaillance ventriculaires ou en état de choc cardiogénique. Divers protocoles d'insuline avec cibles glycémiques variés pourraient être envisagés avec une mesure d'outcomes durs tels que la mortalité à 30 jours, l'incidence d'évènements cardiovasculaires majeurs (infarctus myocardique, décompensation cardiaque). Il semblerait également judicieux d'explorer l'impact de molécules tels que les iSGLT-2 sur le pronostic des patients avec infarctus aigu du myocarde, compliqué d'un choc cardiogène aux soins intensifs et d'évaluer le potentiel cardioprotecteur de l'utilisation de ces molécules avant une chirurgie cardiaque ou non-cardiaque.

Etat de la littérature à l'heure actuelle

Les cibles de glycémies idéales pour nos patients critiques avec défaillance myocardique manquent encore de précision. Selon l'étude de Van den Bergh, nous savons dorénavant que des cibles de 4.5 à 6 mmol/L augmentent la mortalité¹⁵. Nous savons des études DIGAMI-I et d'IABP-SHOCK-II que des glycémies au delà de 10 mmol/L augmentent significativement la mortalité dans l'infarctus du myocarde et le choc cardiogénique^{4, 7, 75}. Les recommandations européennes de l'ESC préconisent des cibles inférieures à 10 mmol/L durant la période aigue de l'infarctus du myocarde¹⁸⁸.

L'hyperglycémie est un marqueur certain de gravité et mauvais pronostic parmi les patients atteints d'infarctus du myocarde et de choc cardiogénique^{4, 7, 75}. Cependant, il est encore incertain si la normalisation de la glycémie ou si l'utilisation de l'insuline afin de traiter l'hyperglycémie de stress est l'intervention thérapeutique qui fait la différence. En effet les études et meta-analyses au sujet de l'utilisation du glucose-insuline-potassium (GIK) montrent des résultats hétérogènes et conflictuels dans l'arrêt cardiaque, l'infarctus du myocarde et en chirurgie cardiaque^{138, 168}. Les études les plus récentes en chirurgie cardiaque semblent montrer un faible bénéfice du GIK en terme de diminution de l'incidence de défaillance ventriculaire gauche post-cardiotomie avec une diminution du séjour en milieu de soins intensifs^{168, 172, 189}. Cependant, d'autres méta-analyses ne montrent pas de bénéfice en terme de mortalité en chirurgie cardiaque¹⁹⁰.

Plusieurs des études mentionnées au cours de cette thèse utilisent des valeurs pics de glycémies obtenues à l'admission, ou de variabilité glycémique durant le séjour. Aucune données n'existent concernant l'utilisation de glucomètres continus pour le suivi des glycémies chez des patients avec infarctus du myocarde, ou en état de défaillance ventriculaire aigue et lors de choc cardiogénique. Aucune données n'existent également au sujet de l'impact du pic glycémique en opposition à la variabilité glycémique sur un séjour aux soins intensifs. L'impacte de la valeur moyenne de glycémie sur l'ensemble d'une prise en charge est également inconnue dans le contexte de l'infarctus du myocarde et de l'insuffisance cardiaque.

Perspectives pour le futur

Il serait intéressant de réaliser une étude prospective randomisée contrôlée évaluant l'administration d'insuline chez les patients avec infarctus du myocarde, avec ou sans choc cardiogénique avec des profils de glycémies variables pour une glycémie cible de 7-10 mmol/L. Cette étude serait enrichie en patients normoglycémiques. Elle permettrait d'étudier si la dose cumulée d'insuline en intervention primaire, améliore le pronostic des patients, indépendamment de la glycémie. Les patients 'normoglycémiques' bénéficieraient d'une administration de glucose avec insuline qui serait poursuivie en dessous de 7 mmol/L. Le but serait de titrer l'administration de glucose pour des patients inférieurs à 7 mmol/L en maintenant une perfusion basale d'insuline. Ceci permettrait de déterminer si l'insuline est le facteur prédominant dans l'amélioration du pronostic de ces patients, ou si l'amélioration du profil glycémique, via d'autres moyens, joue un rôle déterminant.

En vue du succès indéniable des iSGLT-2 chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection ventriculaire gauche préservée et diminuée, une étude sur leur utilisation en milieu de soins intensifs semble indispensable. En effet, l'impact de l'utilisation

du iSGLT-2 chez les patients avec choc cardiogénique avec ou sans insuffisance rénale est à l'heure actuelle inconnue. Tout comme l'impact de l'utilisation précoce du iSGLT-2 durant les premières 24h d'un infarctus aigu du myocarde. Au moment de la rédaction de cette thèse, une étude randomisée contrôlée de Butler et al en avril 2024 a été publiée à ce sujet¹⁹¹. Leur résultats ont démontré de manière étonnante, l'absence de bénéfice de l'utilisation de l'empagliflozine dans le 14 jours qui suivent un infarctus aigu du Myocarde sur l'outcome composé d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et la mortalité cardiovasculaire¹⁹¹. Ces molécules font, dorénavant partie de l'arsenal utilisé pour le traitement de patients avec insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée et diminuée.

La majorité des chocs cardiogéniques sont d'origine ischémique et ceci impacte l'interprétation des études sur l'hyperglycémie de stress chez ces patients-là. Il serait également intéressant d'étudier l'impact de l'hyperglycémie de stress chez les patients avec choc cardiogénique d'origine non-ischémique. Il est tentant de penser qu'en vue des plus hauts taux d'incidence de dysfonction ventriculaire parmi les patients avec infarctus du myocarde et hyperglycémie, que les autres atteintes myocardiques non-ischémiques seraient condamnées au même sort. Une analyse plus détaillée de ces sous-populations semble donc nécessaire à notre compréhension de cette interaction cardio-métabolique complexe.

Pour terminer, la recherche fondamentale devrait se pencher de plus près sur la pathogénèse moléculaire responsable du pronostic plus sombre en lien avec l'hyperglycémie de stress. Ceci dans le but d'identifier avec précision les voies de signalisation intracellulaires ainsi que les voies métaboliques activées lors d'une agression glucidique. Nos connaissances actuelles sont majoritairement issues d'études animales, extrapolées du modèle de la cardiomyopathie diabétique. Un modèle de 'single cell' cardiomyocytaire d'infarctus du myocarde avec ou sans choc cardiogène et une hyperglycémie de stress pourrait nous apporter plus de précision. De plus, un modèle animal sur un cochon atteint d'un infarctus du myocarde avec hyperglycémie de stress et compliqué d'un choc cardiogénique pourrait également être envisagé. Plusieurs projets pourraient ainsi être menés allant de la métabolomique à diverses phases du choc cardiogénique en hyperglycémie de stress, à une étude interventionnelle en utilisant des doses croissantes d'insuline et/ou iSGLT-2. L'analyse de tissu frais pourraient également apporter des éléments par l'analyse de voies métaboliques par immunohistochimie, et hybridation in situ. Ceci permettrait d'identifier les différents gènes activés durant un épisode d'hyperglycémie de stress chez des modèles animaux avec infarctus du myocarde et choc cardiogénique.

Bibliographie

1. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC et al.: Stress Hyperglycaemia. *Lancet* 2009 23;373: 1798-807
2. Marik PE, Bellomo R: Stress Hyperglycemia: An Essential Survival Response! *Crit Care*. 2013 6;17:305
3. Kataja A, Tarvasmäki T, Lassus J et al.: The Association of Admission Blood Glucose Level with the Clinical Picture and Prognosis in Cardiogenic Shock – Results from the CardShock Study. *Int J Cardiol*. 2017 1;226:48-52
4. Abdin A, Pöss J, Fuernau G et al.: “Revision: Prognostic Impact of Baseline Glucose Levels in Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock—a Substudy of the IABP-SHOCK II-Trial.” *Clin Res Cardiol*. 2018; 107:517-523
5. Lazzeri C, Valente S, Chiostrì M et al. : Early Glucose Variability in Cardiogenic Shock Following Acute Myocardial Infarction: A Pilot Study. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2015; 9:127-32
6. 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 4;355(9206):773-8.
7. Malmberg K, Rydén L, Efendic S 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.
8. Arnold SV, Lipska KJ, Li Y et al.: Prevalence of Glucose Abnormalities among Patients Presenting with an Acute Myocardial Infarction. *Am Heart J*. 2014; 168:466-470.e1.
9. Li H., Lu C., Xu L. et al. : The Relationship between GRACE Risk Score and Glucose Fluctuation in Patients with Acute Coronary Syndrome and Abnormal Glucose Metabolism. *Int J Diabetes Dev Ctries* 2018 38, 195–201.
10. Kosiborod M, Rathore SS, Inzucchi SE et al.: Admission Glucose and Mortality in Elderly Patients Hospitalized With Acute Myocardial Infarction: Implications for Patients With and Without Recognized Diabetes. *Circulation*. 2005 14;111:3078-86.
11. Timmer JR, Hoekstra M, Nijsten MW et al.: Prognostic Value of Admission Glycosylated Hemoglobin and Glucose in Nondiabetic Patients With ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction Treated With Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation*. 2011 9;124:704-11.
12. Wahab Nazneem N, Elizabeth A Cowden, Neil J Pearce, et al. ‘Is Blood Glucose an Independent Predictor of Mortality in Acute Myocardial Infarction in the Thrombolytic Era?’ *J. Am. Coll. Cardiol*. 2002, 40: 1748–54.

13. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G et al.: Intensive Insulin Therapy in the Medical ICU. *N Engl J Med* 2006; 354:449-461.
14. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al.: Intensive Insulin Therapy in Critically Ill Patients. *N Engl J Med* 2001; 345:1359-1367.
15. The NICE-SUGAR Study Investigators: Intensive versus Conventional Glucose Control in Critically Ill Patients. *N Engl J Med* 2009; 360:1283-1297
16. Karetnikova, V, Gruzdeva O, Uchasova E, et al.: Glucose Levels as a Prognostic Marker in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Case–Control Study. *BMC Endocr Disord* 2016 1;16:31
17. Lee, T.F., Burt, M.G., Heilbronn, L.K. et al.: Relative Hyperglycemia Is Associated with Complications Following an Acute Myocardial Infarction: A Post-Hoc Analysis of HI-5 Data. *Cardiovasc Diabetol.* 2017 12;16:157
18. Ng KW, Allen ML, Desai A, et al. Cardioprotective effects of insulin: how intensive insulin therapy may benefit cardiac surgery patients. *Circulation.* 2012 7;12:721-8.
19. Leor J, Goldbourt U, Reicher-Reiss H et al.: Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction in Patients without Heart Failure on Admission: Incidence, Risk Factors, and Outcome. *Am J Med.* 1993; 94:265-73.
20. Chakrabarti AK, Singh P, Gopalakrishnan L et al.: Admission Hyperglycemia and Acute Myocardial Infarction: Outcomes and Potential Therapies for Diabetics and Nondiabetics. *Cardiol Res Pract.* 2012;2012:704314.
21. Jensen CJ, Eberle HC, Nassenstein K, et al.: Impact of Hyperglycemia at Admission in Patients with Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction as Assessed by Contrast-Enhanced MRI. *Clin Res Cardiol.* 2011 100:649-59.
22. Vanhorebeek I, Van den Berghe G.. “Diabetes of Injury: Novel Insights.” *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2006 35:859-72, x.
23. Jia Guanghong, Adam Whaley-Connell, James R. Sowers. ‘Diabetic Cardiomyopathy: A Hyperglycaemia- and Insulin-Resistance-Induced Heart Disease’. *Diabetologia* 2018, 61: 21–28.
24. Quagliaro L, Piconi L, Assaloni R et al.: Intermittent High Glucose Enhances Apoptosis Related to Oxidative Stress in Human Umbilical Vein Endothelial Cells: The Role of Protein Kinase C and NAD(P)H-Oxidase Activation. *Diabetes.* 2003 52:2795-804.
25. Feldhaus LM, Liedtke AJ.: MRNA Expression of Glycolytic Enzymes and Glucose Transporter Proteins in Ischemic Myocardium With and Without Reperfusion. *J Mol Cell Cardiol.* 1998 30:2475-85.

26. Bonnefont-Rousselot D, J. P. Bastard, M. C. Jaudon, et al. 'Consequences of the Diabetic Status on the Oxidant/Antioxidant Balance.' *DIABETES METAB* 2000, 26: 163–76.
27. Ide T, H Tsutsui, S Kinugawa et al. 'Mitochondrial electron transport complex I is a potential source of oxygen free radicals in the failing myocardium.' *Circ. Res.* 1999. 85:357-363.
28. Nordberg, J, Arner E.S. 'Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system. *Free Radic.' Biol. Med.* 2001, 31:1287–1312.
29. Kaul N, Siveski-Iliskovic N, Hill M, et al. 'Free radicals and the heart.' *J. Pharmacol. Toxicol. Methods* 1993, 30: 55–67.
30. Scheen M, Giraud R, Bendjelid K. Stress hyperglycemia, cardiac glucotoxicity, and critically ill patient outcomes current clinical and pathophysiological evidence. *Physiol Rep.* 2021 9:e14713.
31. Dandona P, Chaudhuri A, Ghanim H et al.: Insulin as an Anti-Inflammatory and Antiatherogenic Modulator. *J Am Coll Cardiol.* 2009 3;53(5 Suppl):S14-20.
32. Opie Lionel H.: Cardiac Metabolism in Health and Disease. In: *Cellular and Molecular Pathobiology of Cardiovascular Disease*, Elsevier 2014; 23–36.
33. Pascual, Florencia, Rosalind A. Coleman. 'Fuel Availability and Fate in Cardiac Metabolism: A Tale of Two Substrates'. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - BBA-MOL CELL BIOL* L, 2016, 1861: 1425–33.
34. Stanley William C., Fabio A. Recchia, Gary D. Lopaschuk. 'Myocardial Substrate Metabolism in the Normal and Failing Heart'. *Physiol. Rev*, 2005, 85: 1093–1129.
35. Szablewski, Leszek. 'Glucose Transporters in Healthy Heart and in Cardiac Disease'. *Int. J. Cardiol.* 2017 230: 70–75.
36. Abel, E., Dale. 'Glucose Transport in the Heart'. *Frontiers in Bioscience* 2004, 9: 201.
37. Shao D, Tian R: Glucose Transporters in Cardiac Metabolism and Hypertrophy. *Compr Physiol.* 2015 15;6:331-51.
38. Kraegen E W, J A Sowden, M B Halstead, et al. 'Glucose Transporters and in Vivo Glucose Uptake in Skeletal and Cardiac Muscle: Fasting, Insulin Stimulation and Immunoisolation Studies of GLUT1 and GLUT4'. *BIOCHEM J* 1993, 295: 287–93.
39. S. Rattigan, G. Appleby, M. Clark. 'Insulin-like action of catecholamines and Ca²⁺ to stimulate glucose transport and GLUT4 translocation in perfused rat heart' *Biochim. Biophys. Acta.* 1092 (1991) 217-223.

40. L.H. Young, D.L. Coven, R.R. Russel. 'Cellular and molecular regulation of cardiac glucose transport' J. Nucl. Cardiol. 7 (2000) 267-276.
41. Giordano Frank J. 'Oxygen, Oxidative Stress, Hypoxia, and Heart Failure'. J CLIN INVEST, 2005, 115: 500–508.
42. Conrad M, Cemile Jakupoglu, Stéphanie G Moreno, et al. 2004. 'Essential role for mitochondrial thioredoxin reductase in hematopoiesis, heart development, and heart function.' Mol. Cell. Biol. 24: 9414–9423.
43. Polak-Iwaniuk A, Harasim-Symbor E, Gołaszewska K, Chabowski A. How Hypertension Affects Heart Metabolism. Front Physiol. 2019 Apr 16;10:435.
44. Srinivasan V.: Stress Hyperglycemia in Pediatric Critical Illness: The Intensive Care Unit Adds to the Stress!. J Diabetes Sci Technol. 2012 1;6:37-47.
45. Shpektor A: Cardiogenic Shock: The Role of Inflammation. Acute Card Care. 2010 12:115-8.
46. Pudil R, Krejsek J, Pidrman V, et al.: Inflammatory response to acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. Acta Medica (Hradec Kralove). 2001 44:149-51.
47. Zhang Y, Bauersachs J, Langer HF.: Immune Mechanisms in Heart Failure: Heart Failure and Immune Mechanisms. Eur J Heart Fail. 2017 19:1379-1389.
48. Anand IS, Latini R, Florea VG et al.: C-reactive protein in heart failure: prognostic value and the effect of valsartan. Circulation. 2005 6;112:1428-34.
49. Latet SC, Hoymans VY, Van Herck PL et al.: The Cellular Immune System in the Post-Myocardial Infarction Repair Process. Int J Cardiol. 2015 20;179:240-7.
50. Van Linthout S, Tschöpe C.: Inflammation – Cause or Consequence of Heart Failure or Both? Curr Heart Fail Rep. 2017 14:251-265.
51. Huynh Karina, Bianca C. Bernardo, Julie R et al. 'Diabetic Cardiomyopathy: Mechanisms and New Treatment Strategies Targeting Antioxidant Signaling Pathways'. PHARMACOL THERAPEUT 2014 142: 375–415.
52. Wold Loren E, Asli F Ceylan-Isik, Jun Ren. 'Oxidative Stress and Stress Signaling: Menace of Diabetic Cardiomyopathy'. Acta Pharmacologica Sinica, 2005,26: 908–17.
53. Jia Guanghong, Michael A. Hill, James R. Sowers. 'Diabetic Cardiomyopathy: An Update of Mechanisms Contributing to This Clinical Entity'. Circ. Res., 2018, 122: 624–38.
54. Evangelista Isabella, Ranuccio Nuti, Tommaso Picchioni, et al. 'Molecular Dysfunction and Phenotypic Derangement in Diabetic Cardiomyopathy'. Int. J. Mol. Sci. 2019, 20: 3264.

55. Hirsch IB, O'Brien KD.: How to Best Manage Glycemia and Non-Glycemia During the Time of Acute Myocardial Infarction. *Diabetes Technol Ther.* 2012 14 Suppl 1:S22-32
56. Vanhorebeek I, Ellger B, De Vos R, et al. : "Tissue-Specific Glucose Toxicity Induces Mitochondrial Damage in a Burn Injury Model of Critical Illness:" *Crit Care Med.* 2009 37:1355-64.
57. Planer D, Witzenbichler B, Guagliumi et al.: Impact of Hyperglycemia in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: The HORIZONS-AMI Trial. *Int J Cardiol.* 2013 10;167:2572-9.
58. Cruickshank N.: CORONARY THROMBOSIS AND MYOCARDIAL INFARCTION, WITH GLYCOSURIA. *Br Med J.* 1931 11;1(3666):618-9.
59. Kosiborod M, Inzucchi SE, Krumholz HM, et al.: Glucose Normalization and Outcomes in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Arch Intern Med.* 2009 9;169:438-46.
60. Cheung NW, Wong V, Mclean M. 'The Hyperglycemia: Intensive Insulin Infusion In Infarction (HI-5) Study – a randomised controlled trial of insulin infusion therapy for myocardial infarction' *Diabetes Care* 2006, 29:765-770
61. Malmberg K., L. Rydén, H. Wedel, 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.
62. Jacoby RM, Nesto RW. Acute myocardial infarction in the diabetic patient: pathophysiology, clinical course and prognosis. *J Am Coll Cardiol.* 1992 Sep;20(3):736-44.
63. Luo C, Chen F, Liu L, Ge Z, Feng C, Chen Y. Impact of diabetes on outcomes of cardiogenic shock: A systematic review and meta-analysis. *Diab Vasc Dis Res.* 2022 Sep-Oct;19(5):14791641221132242.
64. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, et al. 'Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction.' *Circulation* 1999; 99: 2626–32.
65. Jain SK, Nagi DK, Slavin BM, et al. 'Insulin therapy in type 2 diabetic patients suppresses plasminogen activator inhibitor (PAI-1) activity and proinsulin-like molecules independently of glycaemic control.' *Diabetes Med* 1993; 10: 27–32.
66. Schaffer SW, Croft CB, Solodushko V.: Cardioprotective effect of chronic hyperglycemia: effect on hypoxia-induced apoptosis and necrosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;278:H1948–54.
67. Vahdatpour C, Collins D, Goldberg S. Cardiogenic Shock. *J Am Heart Assoc.* 2019 Apr 16;8(8):e011991.

68. van Diepen S, Katz JN, Albert NM, Henry TD, Jacobs AK, Kapur NK, Kilic A, Menon V, Ohman EM, Sweitzer NK, Thiele H, Washam JB, Cohen MG; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Mission: Lifeline. Contemporary Management of Cardiogenic Shock: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2017 Oct 17;136(16):e232-e268.
69. Harjola VP, Lassus J, Sionis A, Køber L, Tarvasmäki T, Spinar J, Parissis J, Banaszewski M, Silva-Cardoso J, Carubelli V, Di Somma S, Tolppanen H, Zeymer U, Thiele H, Nieminen MS, Mebazaa A; CardShock Study Investigators; GREAT network. Clinical picture and risk prediction of short-term mortality in cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail*. 2015 May;17(5):501-9. doi: 10.1002/ejhf.260. Epub 2015 Mar 28. Erratum in: *Eur J Heart Fail*. 2015 Sep;17(9):984. PMID: 25820680.
70. Hochman JS, Buller CE, Sleeper LA et al.: Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction--Etiologies, Management and Outcome: A Report from the SHOCK Trial Registry. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock? *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36(3 Suppl A):1063-70.
71. Hasdai D1, Holmes DR Jr, Topol EJ et al.: Frequency and Clinical Outcome of Cardiogenic Shock during Acute Myocardial Infarction among Patients Receiving Reteplase or Alteplase. Results from GUSTO-III. *Eur Heart J*. 1999; 20:128-35.
72. Goldberg RJ, Samad NA, Yarzebski J, et al.: Temporal Trends in Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 1999 15;340:1162-8.
73. Authors/Task Force Members;; McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2022 Jan;24(1):4-131.
74. Hochman JS. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: expanding the paradigm. *Circulation*. 2003 Jun 24;107(24):2998-3002.
75. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, Richardt G, Hennersdorf M, Empen K, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Hambrecht R, Fuhrmann J, Böhm M, Ebelt H, Schneider S, Schuler G, Werdan K; IABP-SHOCK II Trial Investigators. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 2012 Oct 4;367(14):1287-96.
76. Torre-Amione G, Kapadia S, Lee J et al.: Tumor Necrosis Factor- α and Tumor Necrosis Factor Receptors in the Failing Human Heart. *Circulation*. 1996 15;93:704-11.

77. Brunkhorst FM, Clark AL, Forycki ZF. et al.: Pyrexia, Procalcitonin, Immune Activation and Survival in Cardiogenic Shock: The Potential Importance of Bacterial Translocation. *Int J Cardiol.* 1999 15;72:3-10.
78. Bauzá-Martínez J, Aletti F, Pinto BB et al.: Proteolysis in Septic Shock Patients: Plasma Peptidomic Patterns Are Associated with Mortality. *Br J Anaesth.* 2018 121:1065-1074.
79. Chen GY, Nunez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nat Rev Immunol.* 2010;10:826–37.
80. Liu L, Wang Y, Cao ZY et al.: Up-Regulated TLR4 in Cardiomyocytes Exacerbates Heart Failure after Long-Term Myocardial Infarction. *J Cell Mol Med.* 2015 19:2728-40.
81. Seta Y, Shan K, Bozkurt B et al.: Basic Mechanisms in Heart Failure: The Cytokine Hypothesis. *J Card Fail.* 1996 2:243-9.
82. Lim N, Dubois MJ, De Backer D et al.: Do All Nonsurvivors of Cardiogenic Shock Die With a Low Cardiac Index? *. *Chest.* 2003 124:1885-91.
83. Ferdinandy P, Danial H, Ambrus I et al.: Peroxynitrite Is a Major Contributor to Cytokine-Induced Myocardial Contractile Failure. *Circ Res.* 2000 4;87:241-7.
84. Förstermann U, Closs EI, Pollock JS et al.: Nitric Oxide Synthase Isozymes. Characterization, Purification, Molecular Cloning, and Functions. *Hypertension.* 1994 23(6 Pt 2):1121-31.
85. Feng Q, Lu X, Jones DL et al.: Increased Inducible Nitric Oxide Synthase Expression Contributes to Myocardial Dysfunction and Higher Mortality After Myocardial Infarction in Mice. *Circulation.* 2001 7;104:700-4.
86. Modan B, Schor S, Shani M.: Acute Myocardial Infarction: Prognostic Value of White Blood Cell Count and Blood Glucose Level. *JAMA.* 1975 21;233:266-7.
87. Marfella R, Siniscalchi M, Esposito K et al.: Effects of Stress Hyperglycemia on Acute Myocardial Infarction: Role of Inflammatory Immune Process in Functional Cardiac Outcome. *Diabetes Care.* 2003 26:3129-35.
88. Terlecki M, Bednarek A, Kawecka-Jaszcz K et al.: Acute Hyperglycaemia and Inflammation in Patients with ST Segment Elevation Myocardial Infarction. *Kardiol Pol.* 2013 71:260-7.
89. G S Hotamisligil, D L Murray, L N Choy et al.: Tumor necrosis factor alpha inhibits signaling from the insulin receptor. *Proc Natl Acad Sci,* 1994 91:4854-4858. (86)
90. G. S. Hotamisligil.: Mechanisms of TNF- α -induced insulin resistance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999; 107(2): 119-125
91. Lang CH, Dobrescu C, Bagby GJ. Tumor necrosis factor impairs insulin action on peripheral glucose disposal and hepatic glucose output. *Endocrinology* 1992;130:43–52.

92. Marfella R, Siniscalchi M, Esposito K et al.: Effects of Stress Hyperglycemia on Acute Myocardial Infarction: Role of Inflammatory Immune Process in Functional Cardiac Outcome. *Diabetes Care*. 2003 26:3129-35.
93. Pacher P, Obrosova IG, Mabley JG et al.: Role of Nitrosative Stress and Peroxynitrite in the Pathogenesis of Diabetic Complications. *Emerging New Therapeutical Strategies. Curr Med Chem*. 2005 12:267-75.
94. Marfella R, Di Filippo C, Portoghese M et al.: Tight Glycemic Control Reduces Heart Inflammation and Remodeling During Acute Myocardial Infarction in Hyperglycemic Patients. *J Am Coll Cardiol*. 2009 21;53:1425-36.
95. Verma S, Maitland A, Weisel RD et al.: Hyperglycemia Exaggerates Ischemia-Reperfusion–Induced Cardiomyocyte Injury: Reversal with Endothelin Antagonism. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002 123:1120-4.
96. Thiele Holger, E Magnus Ohman, Suzanne de Waha-Thiele, et al.: ‘Management of Cardiogenic Shock Complicating Myocardial Infarction: An Update 2019’. *Eur. Heart J*. 2019, 40: 2671–83.
97. Mendelson Scott D: THE PATHOPHYSIOLOGY OF METABOLIC SYNDROME. In: *Metabolic Syndrome and Psychiatric Illness*, San Diego: Academic press 2008; 27–48.
98. Brownlee M.: The Pathobiology of Diabetic Complications: A Unifying Mechanism. *Diabetes*. 2005 54:1615-25.
99. Cao C, Chen Y, Wang W et al.: Ghrelin Inhibits Insulin Resistance Induced by Glucotoxicity and Lipotoxicity in Cardiomyocyte. *Peptides*. 2011 32:209-15.
100. Zeng C, Wang J, Li N et al.: AKAP150 Mobilizes CPKC-Dependent Cardiac Glucotoxicity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2014 15;307:E384-97.
101. Rossetti L, Giaccari A, DeFronzo RA.: Glucose Toxicity. *Diabetes Care*. 1990 13:610-30.
102. Gunst J, Schetz M: Clinical Benefits of Tight Glycaemic Control: Effect on the Kidney. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2009 23:431-9.
103. Lang CH, Dobrescu C. Gram-negative infection increases noninsulin-mediated glucose disposal. *Endocrinology*. 1991 Feb;128(2):645-53.
104. Gamelli RL, Liu H, He LK, Hofmann CA. Augmentations of glucose uptake and glucose transporter-1 in macrophages following thermal injury and sepsis in mice. *J Leukoc Biol*. 1996 May;59(5):639-47.

105. Zeller WP, The SM, Sweet M, Goto M, Gottschalk ME, Hurley RM, Filkins JP, Hofmann C. Altered glucose transporter mRNA abundance in a rat model of endotoxic shock. *Biochem Biophys Res Commun*. 1991 Apr 15;176(1):535-40.
106. Chung S. S.M, ERIC C.M. HO, KAREN S.L. LAM, et al. 'Contribution of Polyol Pathway to Diabetes-Induced Oxidative Stress'. *J AM SOC NEPHROL* 2003, 14: 233S – 236.
107. Lee AY, Chung SS. 'Contributions of polyol pathway to oxidative stress in diabetic cataract.' *Faseb J*, 1999, 13, 23-30.
108. Yan Liang-jun. 'Redox Imbalance Stress in Diabetes Mellitus: Role of the Polyol Pathway'. *AMEM*, 2018, 1: 7–13.
109. Kador PF, Kinoshita JH. 'Role of aldose reductase in the development of diabetes-associated complications.' *Am J Med*. 1985, 79:8–12
110. Yokoe S, Asahi M, Takeda T, et al. 'Inhibition of phospholamban phosphorylation by O-GlcNAcylation: implications for diabetic cardiomyopathy.' *Glycobiology* 2010, 20: 1217– 1226.
111. Chaudhuri Jyotiska, Yasmin Bains, Sanjib Guha et al. 'The Role of Advanced Glycation End Products in Aging and Metabolic Diseases: Bridging Association and Causality'. *Cell Metab*. 2018 28: 337–52.
112. Jia G, DeMarco VG, Sowers JR. 'Insulin resistance and hyperinsulinaemia in diabetic cardiomyopathy.' *Nat Rev Endocrinol*. 2016, 2:144–153.
113. Candido R., Forbes J. M, Thomas M. C, et al. 'A breaker of advanced glycation end products attenuates diabetes-induced myocardial structural changes.' *Circ Res* 2003, 92: 785–792.
114. Liu B, El Alaoui-Talibi Z, Clanachan AS, et al. 'Uncoupling of contractile function from mitochondrial TCA cycle activity and MVo2 during reperfusion of ischemic hearts.' *Am J Physiol*. 1996, 270:H72-H80.
115. Lopaschuk Gary D, William C. Stanley. 'Glucose Metabolism in the Ischemic Heart'. *Circulation*, 1997, 95:313–15.
116. Muniyappa R, Montagnani M, Koh KK et al.: Cardiovascular Actions of Insulin. *Endocr Rev*. 2007 28:463-91.
117. Shah Manasi S., Michael Brownlee. 'Molecular and Cellular Mechanisms of Cardiovascular Disorders in Diabetes'. *CIRC RES* 2016, 118:1808–29.
118. Tang Wai Ho, Wing Tim Cheng, Gennadi M. et al. 'Cardiac Contractile Dysfunction during Acute Hyperglycemia Due to Impairment of SERCA by Polyol Pathway-Mediated Oxidative Stress'. *Am. J. Physiol. Cell Physiol*, 2010, 299: C643–53.

119. Davidoff AJ, Davidson MB, Carmody MW, et al. 'Diabetic cardiomyocyte dysfunction and myocyte insulin resistance: role of glucose-induced PKC activity.' *Mol Cell Biochem*, 2004, 262: 155–163.
120. Falcao-Pires I, Palladini G, Goncalves N, et al. 'Distinct mechanisms for diastolic dysfunction in diabetes mellitus and chronic pressure-overload.' *Basic Res Cardiol*, 2011, 106: 801–814.
121. Geraldès P, King GL. 'Activation of protein kinase C isoforms and its impact on diabetic complications.' *Circ Res*, 2010, 106: 1319–1331.
122. Srivastava SP, Shi S, Koya D, Kanasaki K. Lipid mediators in diabetic nephropathy. *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2014 Sep 3;7:12.
123. Koya D, M R Jirousek, Y W Lin, et al. 'Characterization of Protein Kinase C Beta Isoform Activation on the Gene Expression of Transforming Growth Factor-Beta, Extracellular Matrix Components, and Prostanoids in the Glomeruli of Diabetic Rats.' *J CLIN INVEST*, 1997;100: 115–26.
124. Wakasaki H, Koya, D, Schoen F. J, et al. 'Targeted overexpression of protein kinase C beta 2 isoform in myocardium causes cardiomyopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1997, 94: 9320–9325.
125. LaPar Damien J, Vanessa A. Hajzus, Yunge Zhao, Cet al. 'Acute Hyperglycemic Exacerbation of Lung Ischemia–Reperfusion Injury Is Mediated by Receptor for Advanced Glycation End-Products Signaling'. *AM J RESP CELL MOL* , 2012, 46: 299–305.
126. Lemkes BA, Hermanides J, Devries JH et al.: Hyperglycemia: A Prothrombotic Factor?: Hyperglycemia and Hypercoagulability. *J Thromb Haemost*. 2010 8:1663-9.
127. Ceriello, A: Coagulation Activation in Diabetes Mellitus: The Role of Hyperglycaemia and Therapeutic Prospects. *Diabetologia*. 1993 36:1119-25.
128. Boden G, Vaidyula VR, Homko C et al.: Circulating Tissue Factor Procoagulant Activity and Thrombin Generation in Patients with Type 2 Diabetes: Effects of Insulin and Glucose. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 92:4352-8.
129. Ceriello A, Giugliano D, Quatraro A et al.: Blood Glucose May Condition Factor VII Levels in Diabetic and Normal Subjects *Diabetologia*. 1988 31:889-91.
130. Rao AK, Chouhan V, Chen X et al.: Activation of the Tissue Factor Pathway of Blood Coagulation during Prolonged Hyperglycemia in Young Healthy Men. *Diabetes*. 1999 48:1156-61.
131. Stegenga ME, van der Crabben SN, Blümer RM et al.: Hyperglycemia Enhances Coagulation and Reduces Neutrophil Degranulation, Whereas Hyperinsulinemia Inhibits Fibrinolysis during Human Endotoxemia. *Blood*. 2008 1;112:82-9.

132. Vaidyula VR, Rao AK, Mozzoli M et al.: Effects of Hyperglycemia and Hyperinsulinemia on Circulating Tissue Factor Procoagulant Activity and Platelet CD40 Ligand. *Diabetes*. 2006 55:202-8.
133. Park SY, Gautier JF, Chon S. Assessment of Insulin Secretion and Insulin Resistance in Human. *Diabetes Metab J*. 2021 Sep;45(5):641-654.
134. Fitchett David H, Jacob A. Udell, Silvio E. Inzucchi. 'Heart Failure Outcomes in Clinical Trials of Glucose-Lowering Agents in Patients with Diabetes: Heart Failure and Glucose-Lowering Agents'. *EJHF*, 2017, 19: 43–53.
135. Gilbert, Richard E, Henry Krum. 'Heart Failure in Diabetes: Effects of Anti-Hyperglycaemic Drug Therapy'. *Lancet*. 2015, 385: 2107–17.
136. Frye RL, August P, Brooks MM, et al, and the BARI 2D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009, 360: 2503– 15.
137. The CREATE-ECLA Trial Group Investigators*. '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.
138. Mamas Mamas A, Ludwig Neyses, Farzin Fath-Ordoubadi. 'A Meta-Analysis of Glucose-Insulin-Potassium Therapy for Treatment of Acute Myocardial Infarction.' *Exp Clin Cardiol*, 2010, 15: e20-24.
139. Smooke S, Horwich TB, Fonarow GC. Insulin-treated diabetes is associated with a marked increase in mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J*. 2005 Jan;149(1):168-74.
140. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33).. *Lancet*. 1998 Sep 12;352(9131):837-53. Erratum in: *Lancet* 1999 Aug 14;354(9178):602.
141. Pontiroli AE, Miele L, Morabito A. Increase of body weight during the first year of intensive insulin treatment in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2011 Nov;13(11):1008-19.
142. Ng KW, Allen ML, Desai A et al.: Cardioprotective Effects of Insulin: How Intensive Insulin Therapy May Benefit Cardiac Surgery Patients. *Circulation*. 2012 7;125:721-8.
143. Hsu CH, Wei J, Chen YC et al.: Cellular Mechanisms Responsible for the Inotropic Action of Insulin on Failing Human Myocardium. *J Heart Lung Transplant*. 2006 25:1126-34.

144. von Lewinski D, Bruns S, Walther S et al.: Insulin Causes $[Ca^{2+}]_i$ -Dependent and $[Ca^{2+}]_i$ -Independent Positive Inotropic Effects in Failing Human Myocardium. *Circulation*. 2005 24;111:2588-95.
145. Lucchesi BR, Medina M, Kniffen FJ et al.: The Positive Inotropic Action of Insulin in the Canine Heart. *Eur J Pharmacol*. 1972 18:107-15.
146. Maier S, Aulbach F, Simm A et al.: Stimulation of L-Type Ca^{2+} Current in Human Atrial Myocytes by Insulin. *Cardiovasc Res*. 1999 44:390-7.
147. Lee JC, Downing SE.: Effects of Insulin on Cardiac Muscle Contraction and Responsiveness to Norepinephrine. *Am J Physiol*. 1976 230:1360-5
148. Brownsey RW, Boone AN, Allard MF.: Actions of insulin on the mammalian heart: metabolism, pathology and biochemical mechanisms. *Cardiovasc Res*. 1997 34:3-24.
149. Chaudhuri A, Janicke D, Wilson MF et al.: Anti-Inflammatory and Profibrinolytic Effect of Insulin in Acute ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation*. 2004 24;109:849-54.
150. Wong VW, McLean M, Boyages SC, et al.: "C-Reactive Protein Levels Following Acute Myocardial Infarction: Effect of Insulin Infusion and Tight Glycemic Control. *Diabetes Care*. 2004 27:2971-3.
151. Kline JA, Raymond RM, Leonova ED et al.: Insulin improves heart function and metabolism during non-ischemic cardiogenic shock in awake canines. *Cardiovasc Res*. 1997 34:289-98.
152. Ji L1, Fu F, Zhang L et al.: Insulin Attenuates Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury via Reducing Oxidative/Nitrative Stress. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2010 298:E871-80.
153. Li G, Ali IS, Currie RW.: 'Insulin Induces Myocardial Protection and Hsp70 Localization to Plasma Membranes in Rat Hearts.' *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006 291:H1709-21.
154. Dalby AJ, Bricknell OL, Opie LH. Effect of glucose-insulin-potassium infusions on epicardial ECG changes and on myocardial metabolic changes after coronary artery ligation in dogs. *Cardiovasc Res* 1981;15:588–598.
155. Maroko PR, Libby P, Sobel BE et al. Effect of glucose-insulin-potassium infusion on myocardial infarction following experimental coronary artery occlusion. *Circulation* 1972;45:1160–1175.
156. Cunningham MJ, Apstein CS, Weinberg EO, Vogel WM, Lorell BH. Influence of glucose and insulin on the exaggerated diastolic and systolic dysfunction of hypertrophied rat hearts during hypoxia. *Circ Res* 1990;66:406–415.

157. Obeid AI, Verrier RL, Lown B. Influence of glucose, insulin and potassium on vulnerability to ventricular fibrillation in the canine heart. *Circ Res* 1978;43:601–608.
158. Russel DC, Oliver MF. The effect of intravenous glucose on ventricular vulnerability following acute coronary artery occlusion in the dog. *J Moll Cell Cardiol* 1979;11:31–44.
159. Apstein CS, Gravino FN, Haudenschild CC. Determinants of a protective effect of glucose and insulin on the ischaemic myocardium. *Circ Res* 1983;52:515–526.
160. Ahmed SS, Lee CH, Oldewurtel HA, Regan TJ. Sustained effect of glucose-insulin-potassium on myocardial performance during regional ischaemia. *J Clin Invest* 1977;61:1123–1135.
161. Sodi-Pallares D, Testelli MR, Fishleder BL, Bisteni A, Medrano GA, De Micheli A. Effects of an intravenous infusion of a potassium-glucose-insulin solution on the electrocardiographic signs of myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1962;9:166–181
162. Coleman GM, Gradinac S, Taegtmeyer 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:I91–I96.
163. Opie LH, Bruyneel K, Owen P. Effects of glucose, insulin and potassium infusion on tissue metabolic changes within the first hour of myocardial infarction in the baboon. *Circulation* 1975;52:40–49.
164. Opie LH, Owen P. Effect of glucose-insulin-potassium infusions on arteriovenous differences of glucose and of free fatty acids and on tissue metabolic changes in dogs with developing myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1976;38:310–321.
165. Van der Horst ICC, Zijlstra F, van't Hof AWJ, et al. 'Glucose-insulin-potassium infusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction.' *J Am Coll Cardiol* 2003, 42:784–791.
166. Diaz R, Paolasso EC, Piegas LS, Tajer CD, Moreno MG, Corvalan R, Isea JE, Romero G: Metabolic modulation of acute myocardial infarction: the ECLA glucose-insulin-potassium pilot trial. *Circulation* 98:2227–2234, 1998
167. Ceremużyński L, Budaj A, Czepiel A, Burzykowski T, Achremczyk P, Smielak-Korombel W, Maciejewicz J, Dziubińska J, Nartowicz E, Kawka-Urbanek T, Piotrowski W, Hanzlik J, Cieśliński A, Kawecka-Jaszcz K, Gessek J, Wrabec K. Low-dose glucose-insulin-potassium is ineffective in acute myocardial infarction: results of a randomized multicenter Pol-GIK trial. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1999 May;13(3):191-200.
168. Ellenberger C, Sologashvili T, Kreienbühl L, Cikirikcioglu M, Diaper J, Licker M. Myocardial Protection by Glucose-Insulin-Potassium in Moderate- to High-Risk Patients Undergoing Elective On-Pump Cardiac Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Anesth Analg.* 2018 Apr;126(4):1133-1141.

169. Díaz R, Goyal A, Mehta SR, Afzal R, Xavier D, Pais P, Chrolavicius S, Zhu J, Kazmi K, Liu L, Budaj A, Zubaid M, Avezum A, Ruda M, Yusuf S. Glucose-insulin-potassium therapy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA*. 2007 Nov 28;298(20):2399-405.
170. Harry P Selker, Joni R Beshansky, Patricia R Sheehan, et al. 'Out-of-Hospital Administration of Intravenous Glucose-Insulin-Potassium in Patients With Suspected Acute Coronary Syndromes: The IMMEDIATE Randomized Controlled Trial'. *JAMA* 2012, 307: 1925.
171. The ORIGIN Trial Investigators. 'Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia'. *N Engl J Med* 2012, 367:319-328
172. Li Q, Yang J, Zhang J, Yang C, Fan Z, Yang Y, Zheng T, Yang J. Effect of Perioperative Glucose-Insulin-Potassium Therapy in Patients Undergoing On-Pump Cardiac Surgery: A Meta-Analysis. *Heart Surg Forum*. 2020 Feb 25;23(1):E063-E069.
173. Cowie MR, Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. *Nat Rev Cardiol*. 2020 Dec;17(12):761-772.
174. Uthman L, Baartscheer A, Schumacher CA, Fiolet JWT, Kuschma MC, Hollmann MW, Coronel R, Weber NC, Zuurbier CJ. Direct Cardiac Actions of Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Target Pathogenic Mechanisms Underlying Heart Failure in Diabetic Patients. *Front Physiol*. 2018 Nov 21;9:1575.
175. Theresa A McDonagh, Marco Metra, Marianna Adamo, et al. ESC Scientific Document Group , 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, *European Heart Journal*, Volume 42, Issue 36, 21 September 2021, Pages 3599–3726
176. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE. et al. : Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019 21;381:1995-2008.
177. Milton Packer, Stefan D. Anker, Javed Butler et al.: Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020; 383:1413-1424
178. Bernard Zinman, Christoph Wanner, John M. Lachin.: Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:2117-2128
179. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS; DECLARE–TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019 Jan 24;380(4):347-357.
180. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompont S, Heerspink HJL, Charytan DM, Edwards R,

Agarwal R, Bakris G, Bull S, Cannon CP, Capuano G, Chu PL, de Zeeuw D, Greene T, Levin A, Pollock C, Wheeler DC, Yavin Y, Zhang H, Zinman B, Meininger G, Brenner BM, Mahaffey KW; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019 Jun 13;380(24):2295-2306.

181. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017 Aug 17;377(7):644-657.

182. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;383(15):1436-1446. doi: 10.1056/NEJMoa2024816. Epub 2020 Sep 24. PMID: 32970396.

183. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, Inzucchi SE, Kosiborod MN, Lam CSP, Martinez F, Shah SJ, Desai AS, Jhund PS, Belohlavek J, Chiang CE, Borleffs CJW, Comin-Colet J, Doboreanu D, Drozd J, Fang JC, Alcocer-Gamba MA, Al Habeeb W, Han Y, Cabrera Honorio JW, Janssens SP, Katova T, Kitakaze M, Merkely B, O'Meara E, Saraiva JFK, Tereshchenko SN, Thierer J, Vaduganathan M, Vardeny O, Verma S, Pham VN, Wilderäng U, Zaozerska N, Bachus E, Lindholm D, Petersson M, Langkilde AM; DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2022 Sep 22;387(12):1089-1098.

184. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, Brunner-La Rocca HP, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure-Valenzuela E, Giannetti N, Gomez-Mesa JE, Janssens S, Januzzi JL, Gonzalez-Juanatey JR, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone SV, Piña IL, Ponikowski P, Senni M, Sim D, Spinar J, Squire I, Taddei S, Tsutsui H, Verma S, Vinereanu D, Zhang J, Carson P, Lam CSP, Marx N, Zeller C, Sattar N, Jamal W, Schnaidt S, Schnee JM, Brueckmann M, Pocock SJ, Zannad F, Packer M; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021 Oct 14;385(16):1451-1461.

185. Scheen M, Zanchi A, Martin PY, De Seigneux S. Inhibiteurs du SGLT2 dans les néphropathies diabétiques et non diabétiques [SGLT2 inhibitors in diabetic and non-diabetic nephropathies]. *Rev Med Suisse*. 2021 Feb 24;17(727):378-382. French.

186. Sugamura K, Keaney J. F. 'Reactive oxygen species in cardiovascular disease.' *Free Radic Biol Med* 2011, 51: 978–992.

187. Da-Silva WS, Gómez-Puyou A, de Gómez-Puyou MT et al. : Mitochondrial Bound Hexokinase Activity as a Preventive Antioxidant Defense: STEADY-STATE ADP FORMATION AS A REGULATORY MECHANISM OF MEMBRANE POTENTIAL AND REACTIVE OXYGEN SPECIES GENERATION IN MITOCHONDRIA. *J Biol Chem*. 2004 17;279:39846-55.

188. Robert A Byrne, Xavier Rossello, J J Coughlan, Emanuele Barbato, Colin Berry, Alaide Chieffo, Marc J Claeys, Gheorghe-Andrei Dan, Marc R Dweck, Mary Galbraith, Martine Gilard,

Lynne Hinterbuchner, Ewa A Jankowska, Peter Jüni, Takeshi Kimura, Vijay Kunadian, Margret Leosdottir, Roberto Lorusso, Roberto F E Pedretti, Angelos G Rigopoulos, Maria Rubini Gimenez, Holger Thiele, Pascal Vranckx, Sven Wassmann, Nanette Kass Wenger, Borja Ibanez, ESC Scientific Document Group , 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC), European Heart Journal, Volume 44, Issue 38, 7 October 2023, Pages 3720–3826

189. Liu H, Liu R, Yang Z, Xu F, Li C. Effect of preinitiated glucose-insulin-potassium strategy for patients with undergoing planned percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2023 Dec 7;13(12):e073557.

190. Jin PY, Zhang HS, Guo XY, Liang WF, Han QF. Glucose-insulin-potassium therapy in patients with acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord*. 2014 Nov 25;14:169.