

## Tratamiento de la insuficiencia ventricular derecha resistente con dosis altas de insulina

Raúl Carrillo-Esper,<sup>1</sup> Carlos Peña-Pérez,<sup>1</sup> Luis Daniel Carrillo-Córdova,<sup>2</sup> Carlos Alberto Carrillo-Córdova,<sup>3</sup> Dulce María Carrillo-Córdova,<sup>3</sup> Paulina García-de Alba Graue<sup>3</sup>

### RESUMEN

La insulina es una hormona fundamental para el control de la glucosa que tiene efectos pleiotrópicos mediados por vías de señalización intracelulares. Los efectos cardiovasculares de la insulina incluyen: acción en el metabolismo energético, efecto inotrópico y vasodilatador, transporte iónico y cardioprotección. El efecto inotrópico de la infusión de insulina a dosis altas (1-10 u/kg/h) es secundario al incremento en el aporte de glucosa al miocito, disminución de las concentraciones de ácidos grasos libres, efecto en la bomba de Na/K-ATPasa, mejoría del movimiento del calcio intracelular y activación de la vía del fosfatidilinositol-3-fosfato. El objetivo de este trabajo es reportar un caso de insuficiencia ventricular derecha resistente que reaccionó a la infusión de insulina a dosis elevadas y revisar la bibliografía relacionada con el efecto inotrópico de la insulina.

**Caso clínico:** paciente femenina de 44 años de edad, con antecedentes de linfoma no Hodgkin de células grandes tipo B y cardiomiopatía secundaria a antracíclicos. Ingresó a la unidad de terapia intensiva por sepsis grave y choque séptico. Durante su estancia tuvo insuficiencia cardíaca derecha que la llevó a choque cardiogénico y que fue resistente al tratamiento con inotrópico y vasopresores. Se inició tratamiento con infusión de insulina a dosis de 1 U/kg/h, con lo que hubo mejoría significativa de la disfunción ventricular derecha, revirtiendo el estado de choque y mejorando la perfusión sistémica. Se disminuyó y suspendió la infusión de inotrópico y vasopresores.

**Conclusión:** el efecto inotrópico de la insulina es mediado por diferentes mecanismos. La infusión de insulina a dosis elevadas en diferentes escenarios asociados con la disfunción cardíaca es una nueva y promisoría alternativa terapéutica.

**Palabras clave:** insulina, ventrículo derecho, choque cardiogénico, inotrópico

### ABSTRACT

Insulin is an essential hormone for the control of glucose. Its pleiotropic effects are mediated by a series of intracellular signaling pathways. Cardiovascular effects of insulin include the action upon the energetic metabolism, inotropic and vasodilator effects as well as the ionic transport and cardiac protection. The inotropic effect of an insulin infusion at high doses (1-10 u/kg/h) is secondary to the increased supply of glucose to the myocytes, decreased levels of free fatty acids, effect on Na/K-ATPase pump, improvement in the intracellular movement of calcium and the activation of the phosphatidylinositol-3-phosphate pathway. The aim of this paper is to report a case of refractory right ventricular failure which responded to the infusion of insulin at high doses, and review the literature related to the inotropic effect of insulin.

**Case report:** 44 year old patient with a history of non-Hodgkin large B-cell lymphoma and cardiomyopathy secondary to anthracycline. Admitted to the Intensive Care Unit (ICU) for severe sepsis and septic shock. During her stay in the ICU she developed right-sided heart failure that led her to cardiogenic shock that was refractory to treatment with inotropic and vasopressor agents. We started a treatment consisting of insulin infusion at a dose of 1 u/kg/h, showing a significant improvement in the right ventricular dysfunction, reversing shock and improving systemic perfusion. The diminishment of inotropic and vasopressor agents was achieved.

**Conclusion:** The inotropic effect of insulin is mediated by different mechanisms. The implementation of insulin infusions at high doses in different clinical scenarios associated with cardiac dysfunction is a promising new therapeutic alternative.

**Key words:** Insulin, right ventricle, cardiogenic shock, inotropic

<sup>1</sup> Unidad de Terapia Intensiva, Fundación Clínica Médica Sur.

<sup>2</sup> Unidad de Investigación, Fundación Clínica Médica Sur.

<sup>3</sup> Facultad de Medicina, UNAM.

Correspondencia: Dr. Raúl Carrillo Esper. Unidad de Terapia Intensiva. Fundación Clínica Médica Sur. Puente de Piedra 150. México 14050 DF. Correo electrónico: revistacma95@yahoo.com.mx  
Recibido: 7 de febrero 2013. Aceptado: abril 2013.

Este artículo debe citarse como: Carrillo-Esper R, Peña-Pérez C, Carrillo-Córdova LD, Carrillo-Córdova CA, Carrillo-Córdova DM, García-de Alba Graue P. Tratamiento de la insuficiencia ventricular derecha resistente con dosis altas de insulina. Med Int Mex 2013;29:335-341.

[www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)

La insulina es una hormona fundamental en la regulación del metabolismo intermedio y de los hidratos de carbono. Además de su función endocrina tiene importantes efectos pleiotrópicos, entre los que destaca el involucrado en la homeostasis cardiovascular, en especial el de la regulación de la contractilidad miocárdica. Diferentes estudios han evaluado el efecto inotrópico de la insulina, en especial en el perioperatorio de cirugía cardíaca y en intoxicaciones por antagonistas de calcio y betabloqueadores.

La sepsis grave y el choque séptico se asocian con disfunción miocárdica, que requiere para su tratamiento la prescripción de inotrópicos y que, en ocasiones, puede evolucionar a choque cardiogénico, que se asocia con mal pronóstico.

El objetivo de esta publicación es describir el caso de una enferma con sepsis grave, choque séptico y disfunción ventricular derecha de etiología multifactorial resistente al tratamiento con vasopresores e inotrópico, que tuvo una reacción adecuada a la infusión de insulina a dosis elevadas.

## CASO CLÍNICO

Paciente de 44 años de edad, con diagnóstico de linfoma no Hodgkin de células grandes de tipo B, con inmunofenotipo CD20+, en estadio clínico IV de Ann Arbor, con afectación del pulmón y la médula ósea. Recibió tratamiento con ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona y rituximab durante ocho ciclos. Al poco tiempo tuvo cardiotoxicidad, por lo que se inició el tratamiento con enalapril y espironolactona. En el ecocardiograma transtorácico se documentó dilatación de cavidades derechas, insuficiencia tricuspídea, presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) de 78 mmHg, fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) de 65%, TAPSE (*Tricuspid annular plane systolic excursion*) de 13 cm. En el PET-CT de control se documentó la recurrencia de actividad tumoral, por lo que se inició la segunda línea de tratamiento con rituximab, ifosfamida, etopósido y carboplatino. Posterior a la quimioterapia tuvo datos clínicos de insuficiencia cardíaca aguda que ameritó hospitalización para tratarla con levosimendán; con esta opción terapéutica se controló la insuficiencia cardíaca; se dio de alta del hospital por mejoría clínica. Diez días después de su alta inició con náusea, vómito, diarrea e intolerancia a la vía oral. Acudió a valoración a la sala de Urgencias donde se le encontró deshidratada, con ataque

al estado general, con presión arterial de 90/60 mmHg, con frecuencia cardíaca de 100/min y frecuencia respiratoria de 22/min. Los exámenes de laboratorio reportaron: leucopenia de  $2.2 \times 10^3/\mu\text{L}$ , neutrófilos absolutos de  $0.7 \times 10^3/\mu\text{L}$  y monocitos absolutos de  $0.6 \times 10^3/\mu\text{L}$ . Ingresó al hospital y se inició el tratamiento con levofloxacino. Durante su estancia entró en estado de choque, por lo que fue trasladada a la unidad de medicina intensiva, en donde se aplicaron metas tempranas de la campaña para incrementar la supervivencia a la sepsis. Pese al soporte invasivo de la vía aérea e infusión endovenosa con norepinefrina ( $0.7 \text{ mcg/kg/min}$ ) y vasopresina ( $0.04 \text{ mU/kg/h}$ ), además de reanimación con cristaloides y coloide, persistió en estado de choque profundo. El ecocardiograma transtorácico demostró hipocinesia global y segmentaria del ventrículo derecho con TAPSE de 6 cm, FEVI de 65%, PSAP grave de 78 mmHg, por lo que se agregó al esquema terapéutico Iloprost  $2.5 \text{ mg/6 h}$  e infusión endovenosa de levosimendán a  $0.05 \text{ mcg/kg/min}$ , escalando el ritmo de infusión a  $0.2 \text{ mcg/kg/min}$ , sin que con ello se modificaran los parámetros de perfusión (lactato sérico de  $9 \text{ mmol/L}$  y saturación venosa central [ $\text{SvO}_2$ ] de 27%). Por la sospecha de tromboembolia pulmonar se realizó tomografía helicoidal multicorte con protocolo para arterias pulmonares; resultó normal y se descartó embolismo pulmonar. Ante el cuadro de choque cardiogénico resistente, se decidió iniciar la infusión endovenosa de insulina rápida a dosis altas a  $1 \text{ U/kg/h}$ . Conforme se inició este tratamiento se lograron mejorar, de manera progresiva, la eficiencia ventricular y la perfusión sistémica, reducir el requerimiento de vasopresores y las concentraciones de lactato se normalizaron. (Cuadro 1, Figura 1).

La infusión de insulina se mantuvo a dosis de  $1 \text{ UI/kg/h}$  durante 24 h con decremento progresivo de la infusión endovenosa de insulina hasta su retiro. En ecocardiograma transtorácico de control se observó mejoría de la contractilidad global y segmentaria del ventrículo derecho e izquierdo, TAPSE de 12 cm, FEVI de 65%, PSAP de 66 mmHg. (Figura 2)

## DISCUSIÓN

Éste es el primer caso reportado en México que demuestra el efecto inotrópico de la insulina en una enferma con insuficiencia cardíaca derecha y choque cardiogénico resistentes al tratamiento inotrópico y vasopresor conven-

**Cuadro 1.** Tendencia evolutiva hemodinámica y requerimiento de soporte vasopresor e inotrópico.

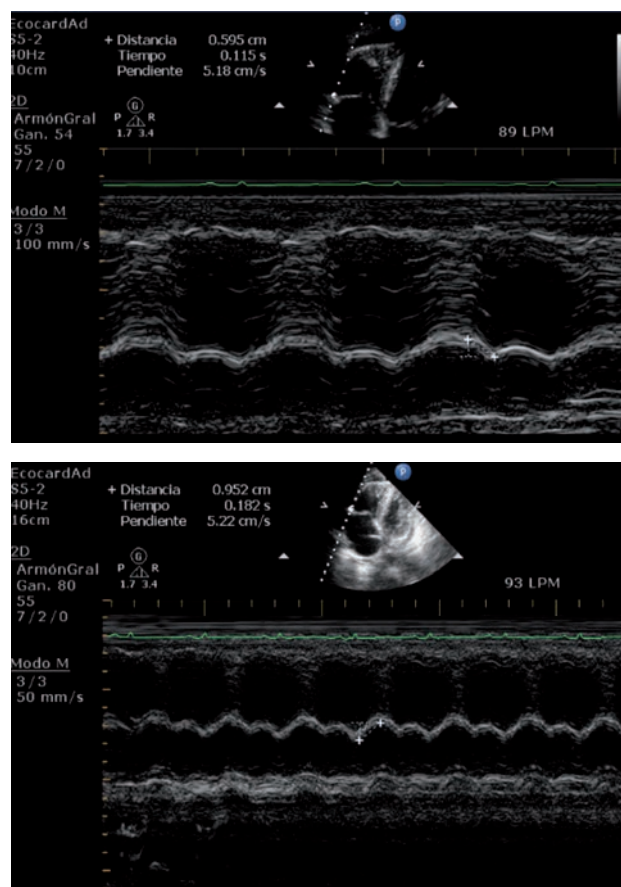
| Parámetro                  |       | *     | 12 hrs | 24 hrs | 48 hrs |
|----------------------------|-------|-------|--------|--------|--------|
| Ph                         | 7.29  | 7.19  | 7.31   | 7.33   | 7.39   |
| SvO2 <sup>a</sup>          | 16.5  | 29.8  | 57.7   | 63.7   | 57.9   |
| Lactato <sup>a</sup>       | 3.8   | 6.1   | 2.5    | 2.5    | 2.4    |
| HCO3 <sup>s</sup>          | 14.4  | 13.1  | 22.9   | 25.7   | 28.2   |
| SBE <sup>±</sup>           | -10.6 | -13.9 | -2.4   | 0.6    | 3.6    |
| BNP de tipo B <sup>c</sup> | 769   | 1160  | 2047   | 1900   | 1020   |
| GC <sup>¶</sup>            | 3.8   | 3.9   | 4.3    | 4.6    | 3.6    |
| IC <sup>#</sup>            | 2.8   | 2.3   | 3.5    | 3.3    | 2.7    |
| Norepinefrina <sup>†</sup> | 0.7   | 0.7   | 0.4    | 0.2    | 0      |
| Vasopresina <sup>‡</sup>   | 0.04  | 0.04  | 0.02   | 0      | 0      |
| Levosimendan <sup>#</sup>  | 0.2   | 0.2   | 0.2    | 0      | 0      |
| Insulina <sup>%</sup>      | 0     | 50    | 50     | 50     | 0      |

**SvO<sub>2</sub><sup>a</sup>** Saturación venosa central en mmol/L; **Lactato<sup>a</sup>** Lactato venoso central en mmol/L; **HCO<sub>3</sub><sup>s</sup>** Bicarbonato venoso central en mmol/L; **SBE<sup>±</sup>** Déficit de base venoso central en mmol/L; **BNP de tipo B<sup>c</sup>** péptido cerebral natriurético de tipo B expresado en pg/mL; **GC<sup>¶</sup>** Gasto cardiaco en L/min; **IC<sup>#</sup>** Índice cardiaco en L/min/m<sup>2</sup>; **Norepinefrina<sup>†</sup>** en mcg/kg/min; **Vasopresina<sup>‡</sup>** en mUI/Kg/h; **Levosimendan<sup>#</sup>** en mcg/kg/min; **Insulina<sup>%</sup>** en UI/hr; \* marca el inicio de la infusión endovenosa de insulina.



**Figura 1.** Tendencia evolutiva de la saturación venosa central (SvO<sub>2</sub>) guiada por monitoreo hemodinámico mínimamente invasivo tras el inicio de la infusión endovenosa de insulina a dosis altas (1 UI/Kg/h). Incremento del 21% sobre el valor basal de la SvO<sub>2</sub> a los 20 minutos de haber iniciado la infusión endovenosa de insulina (flechas).

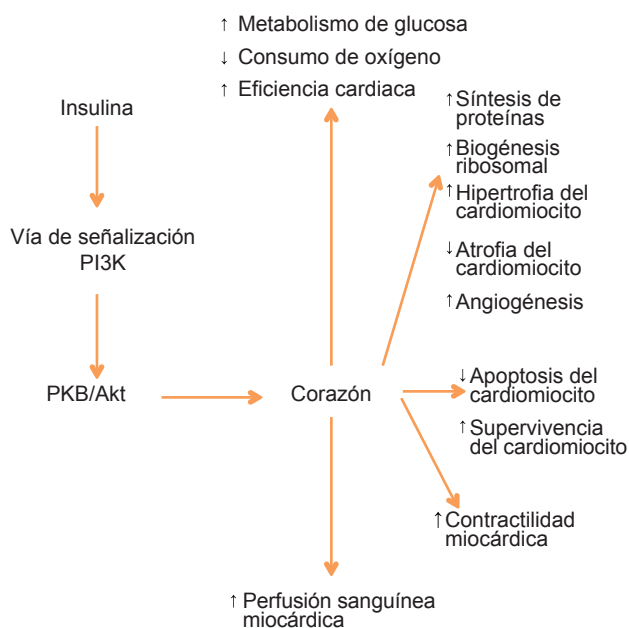
cional. En gran número de estudios se insiste en el efecto metabólico de la insulina en diversos órganos, como: hígado, músculo esquelético y tejido graso. Los efectos cardiovasculares de la insulina se caracterizan por incre-



**Figura 2.** Impacto terapéutico de la infusión endovenosa de insulina sobre el TAPSE (Tricuspid annular plane systolic excursion). **A)** TAPSE de 6 cm previo a la infusión de insulina. **B)** TAPSE de 12 cm posterior a terminar infusión de insulina.

mento de la síntesis de proteínas y biogénesis ribosomal, disminución de la apoptosis del cardiomiocito e incremento en la perfusión coronaria mediada por aumento en la síntesis del óxido nítrico endotelial; su efecto inotrópico no ha atraído la suficiente atención para la investigación clínica y su aplicación terapéutica. (Figura 3)

El papel decisivo de la insulina en la regulación de la homeostasis de la glucosa condujo a su descubrimiento hace aproximadamente 85 años.<sup>1</sup> La acción biológica de la insulina es mediada por receptores específicos de la superficie celular que se describieron por vez primera en 1971.<sup>2</sup> Los receptores de insulina se expresan en casi todas las células de la economía corporal. En 1985, la clonación molecular del receptor de la insulina permitió investigar y conocer las vías de señalización subyacentes a la acción de la insulina en los contextos celular y fisiológico.<sup>3,4</sup> Los



**Figura 3.** Efecto pleiotrópico de la insulina a nivel cardiovascular.

estudios más recientes de los efectos de la insulina en el aparato cardiovascular han permitido conocer el papel que juega en el acoplamiento fisiológico y metabólico a nivel de vasos sanguíneos y del cardiomiocito.<sup>5</sup>

A partir del aislamiento de la insulina en la década de 1920, Visscher y Müller<sup>6</sup> fueron los primeros en atribuir un efecto inotrópico positivo a la insulina en una preparación de corazón aislado. Las investigaciones recientes se han centrado en el efecto de la insulina en el corazón, se dividen en investigaciones de preparaciones de tejido miocárdico aislado e investigaciones en organismos intactos. En la superficie de cada cardiomiocito se han encontrado miles de receptores de insulina. Por lo tanto, la insulina actúa directamente en el músculo cardíaco y esta acción es mediada, principalmente, por la vía de señalización PKB/Akt. El incremento de las concentraciones de insulina facilita la captación de glucosa y su metabolismo la promueve como principal sustrato energético cardíaco (60-70%). La insulina también induce la absorción de ácidos grasos. De manera contraria a la glucosa, el incremento resultante en la concentración intracelular de ácidos grasos no deriva en aumento de la oxidación de éstos, pero sí en el almacenamiento intracelular excesivo de lípidos.<sup>7</sup> La insulina puede influir indirectamente en el metabolismo del miocardio porque atenúa la lipólisis (tejido adiposo),

proteólisis (músculo) y cetogénesis (hígado). De este modo, el suministro de ácidos grasos libres, proteínas y cetona al tejido de miocardio se ve reducido.<sup>8</sup> La insulina, al promover a la glucosa como sustrato energético cardíaco principal, reduce el consumo de oxígeno en el miocardio e incrementa su eficiencia contráctil (rendimiento cardíaco/consumo de oxígeno).<sup>9,10</sup>

Durante la despolarización, el calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) ingresa en el sarcoplasma a través del intercambiador inverso sodio/calcio ( $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ ) y de los canales L de  $\text{Ca}^{2+}$ . La retroalimentación positiva resultante de la invasión de  $\text{Ca}^{2+}$  activa a los receptores de rianodina, que además desencadena la apertura de los canales de liberación de  $\text{Ca}^{2+}$  del retículo sarcoplásmico. El  $\text{Ca}^{2+}$  liberado al sarcoplasma se une a la troponina C, estimulando el deslizamiento de los filamentos de actina y miosina, lo que deriva en un acortamiento del sarcómero y la contracción de los cardiomiocitos. Durante la repolarización, el  $\text{Ca}^{2+}$  sarcoplásmico es transferido, ya sea al retículo sarcoplásmico a través de la bomba de calcio ( $\text{SERCa}^{2+}\text{-ATPasa}$ ), o al espacio extracelular a través del intercambiador inverso  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ , lo que lleva a la relajación de los cardiomiocitos. La insulina incrementa el ingreso del  $\text{Ca}^{2+}$  a nivel sarcoplásmico a través de los canales L de  $\text{Ca}^{2+}$  y del intercambiador inverso  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ , además de incrementar la expresión del ARNm del receptor de rianodina y de la bomba de  $\text{Ca}^{2+}$  del retículo sarcoplásmico ( $\text{SERCa}^{2+}\text{-ATPasa}$ ). Por lo tanto, la insulina parece no sólo aumentar la contracción de los cardiomiocitos, sino además, favorece la relajación del miocardio.<sup>11-14</sup>

Varios grupos de investigación han aportado observaciones similares sobre el efecto inotrópico positivo de la insulina, como el de Visscher y Müller en modelo canino, preparaciones aisladas en lechones y cachorros, en corazones de corderos diabéticos, en corazones de conejillos de indias o ratas y en ganado ovino con diabetes inducida por estreptozotocina.<sup>15-21</sup>

Los estudios de los efectos de la administración de insulina en la función miocárdica en pacientes con disfunción ventricular izquierda sugieren fuertemente que la infusión de insulina mejora la función ventricular izquierda, tanto en pacientes con infarto del miocardio reciente, como en pacientes con infarto de miocardio crónico y diferentes grados de insuficiencia cardíaca. Los estudios que han informado sobre la mejoría en la función ventricular izquierda o infarto segmentario han empleado altas dosis de infusión de insulina.<sup>22-29</sup>



Hiesmayr,<sup>30</sup> en un estudio de pacientes sometidos a cirugía cardíaca en el que comparó la eficiencia miocárdica obtenida tras la infusión endovenosa con dosis baja de dobutamina contra la infusión de insulina en dosis altas (1.5 UI/kg/h), observó que la administración de insulina condujo a un incremento en el índice cardíaco. En este grupo de pacientes, el efecto fue significativo en comparación con el valor inicial, pero menor que el aumento obtenido mediante la administración de dosis bajas de dobutamina. Un hecho relevante de los resultados de este estudio fue un descenso significativo en el consumo de oxígeno a nivel sistémico durante la infusión de insulina en altas dosis.

Estudios realizados por otros grupos han reportado un menor requerimiento de apoyo inotrópico convencional y un efecto positivo en el índice cardíaco durante la infusión de insulina, además de un retiro más temprano del soporte con balón de contrapulsación aórtico después de la cirugía cardíaca.<sup>31-33</sup> Lazar<sup>34</sup> evidenció una reducción en la mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca refractaria tras el manejo con infusión de insulina en altas dosis.

El empleo terapéutico de la insulina en altas dosis como inotrópico no se restringe al manejo de la insuficiencia cardíaca en el contexto de la cardiopatía isquémica, ha sido utilizada también para el manejo de la insuficiencia cardíaca y choque cardiogénico secundario a la intoxicación farmacológica con antihipertensivos del tipo bloqueadores beta,<sup>35</sup> calcio-antagonistas<sup>36</sup> y psicofármacos, como inhibidores de la recaptura de la serotonina (citalopram)<sup>37</sup> y tricíclicos (amitriptilina).<sup>38</sup> También se ha empleado con buenos resultados en el modelo de depresión miocárdica secundaria a choque séptico, como lo demostró Holger.<sup>39</sup>

En relación con su implantación terapéutica, la mayor parte de los estudios realizados recomiendan un bolo inicial de 1 U/kg seguido de una infusión endovenosa continua a 0.5-1 U/kg/h, que se modula de acuerdo a la evolución hemodinámica y las concentraciones séricas de glucosa. En protocolos más agresivos la dosis de insulina puede llegar a ser tan alta como 10 U/kg/h, principalmente en pacientes resistentes. Estos protocolos sugieren iniciar con un bolo de insulina de 1 U/kg seguido por una infusión endovenosa continua de 1 U/kg/h. La velocidad en el ritmo de infusión puede aumentarse a 2 U/kg/h cada 10 minutos hasta un máximo de 10 U/kg/h.<sup>40</sup>

El objetivo terapéutico derivado de la infusión endovenosa con insulina en altas dosis es el mantener una

adecuada perfusión hacia los órganos y lechos vasculares esenciales. Parámetros hemodinámicos, como la presión arterial media >65 mmHg, presión arterial sistólica >90 mmHg y frecuencia cardíaca >50 latidos por minuto pueden no obtenerse. Mantener una perfusión adecuada mediante la evaluación de parámetros clínicos es más importante que llegar a metas hemodinámicas tradicionales, especialmente cuando consideramos el estado de choque con base en su definición clínica (oxigenación microcirculatoria). El monitoreo hemodinámico mínimamente invasivo del gasto cardíaco añade datos significativos para evaluar de manera objetiva los efectos e impacto de la terapia con insulina en altas dosis. Parámetros bioquímicos, como la concentración sérica del lactato, también puede ser de gran utilidad en el seguimiento de la respuesta terapéutica.<sup>40</sup>

El efecto terapéutico de la insulina en altas dosis se observa a los 15-45 minutos posteriores al inicio de la infusión endovenosa. Estudios en modelos caninos y llevados a la medicina traslacional han demostrado mejoría en la capacidad contráctil del miocardio a los cinco minutos tras el inicio de la infusión endovenosa con insulina.<sup>41</sup> Tradicionalmente, el manejo con insulina en altas dosis se ha reservado para los casos en los que la terapia convencional con vasopresores e inotrópicos ha sido infructuosa. A fin de que la terapia con insulina en altas dosis pueda brindar mayor beneficio terapéutico debe implantarse al principio del manejo y no como estrategia de rescate.<sup>40,41</sup>

Los efectos y eventos adversos no quedan exentos con esta estrategia terapéutica, los más frecuentes son la hipoglucemia, la hipopotasemia y, ocasionalmente, la hipomagnesemia e hipofosfatemia; por lo que es recomendable el monitoreo estrecho de la glucemia, de manera inicial cada 10 minutos hasta alcanzar una dosis de insulina en infusión estable y, posteriormente, cada 30-60 minutos, dependiendo de la tendencia evolutiva en cada caso. Debe brindarse soporte con solución glucosa al 10, 20 o 50%, según sea el caso, a fin de mantener la glucemia en rango mayor a los 100 mg/dL.<sup>34-41</sup> Dispositivos vanguardistas, como el catéter endovenoso central para el monitoreo glucémico continuo, permiten realizar un registro constante de manera segura, objetiva, fidedigna y menos incómoda para el paciente.<sup>42</sup> El monitoreo de la glucemia debe realizarse en las 24 horas posteriores al retiro de la infusión de insulina, a fin de evitar eventos de hipoglucemia inadvertidos.<sup>34-41</sup>

## CONCLUSIÓN

La infusión de insulina en dosis elevadas para tratar a pacientes con choque cardiogénico resistente a la terapia convencional es una nueva alternativa que parece ser promisorio en los escenarios clínicos que se manejan con frecuencia en las unidades de medicina intensiva. En la actualidad existe suficiente evidencia científica que avala esta nueva alternativa terapéutica, no solamente en el sustrato de cardiopatía isquémica, sino también en intoxicaciones y, potencialmente, en sepsis. A pesar del conocimiento adquirido en relación con esta nueva herramienta terapéutica, se requieren más estudios con mayor número de enfermos para validar su uso en los escenarios clínicos más adecuados, lo que abre una nueva línea de investigación clínica para todos los interesados en esta área del conocimiento.

## REFERENCIAS

- Banting FG, Best CH. The internal secretion of the pancreas. *J Lab Clin Med* 1922; 7: 251-266.
- Kahn CR, Freychet P, Roth J, Nveille Jt DM. Quantitative aspects of the insulin-receptor interaction in liver plasma membranes. *J Biol Chem* 1974; 249: 2249-2257.
- Ebina Y, Edery M, Ellis L, Standring D, Beaudoin J, Roth RA, Rutter WJ. Expression of a functional human insulin receptor from a cloned cDNA in Chinese hamster ovary cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 8014-8018.
- Ullrich A, Bell JR, Chen EY, Herrera R, Petruzzelli LM, Dull TJ, et al. Human insulin receptor and its relationship to the tyrosin kinase family of oncogenes. *Nature* 1985; 313: 756-761.
- Kim JA, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation* 2006; 113: 1888-1904.
- Visscher MB, Müller EA. The influence of insulin upon the mammalian heart. *J Physiol.* 1926; 62:341-348.
- Bertrand L, Horman S, Beauloye C, Vanoverschelde JL. Insulin signaling in the heart. *Cardiovasc Res* 2008; 79: 238-248.
- Brownsey RW, Boone AN, Allard MF. Actions of insulin on the mammalian heart: metabolism, pathology and biochemical mechanisms. *Cardiovasc Res* 1997; 34: 3-24.
- Bézaire V, Seifer EL, Harper ME. Uncoupling protein-3: clues in an ongoing mitochondrial mystery. *FASEB J* 2007; 21: 312-324.
- Stanley WC, Chandler MP. Energy metabolism in the normal and failing heart: potential for therapeutic interventions. *Heart Fail Rev* 2002; 7: 115-130.
- Opie LH. Mechanisms of cardiac contraction and relaxation. In: Braunwald E. ed. *Heart Disease*, 8<sup>th</sup> ed., 2007.
- Maier S, Aulbach F, Simm A, Lange V, Langenfeld H, Behre H, et al. Stimulation of L-type Ca<sup>2+</sup> current in human atrial myocyte by insulin. *Cardiovasc Res* 1999; 44: 390-397.
- von Lewinski D, Burns S, Walther S, Kögler H, Pieske B. Insulin causes [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>-independent positive inotropic effects in failing human myocardium. *Circulation* 2005; 111: 2588-2595.
- Teshima Y, Takahashi N, Saikawa T, Hara M, Yasunaga S, Hidaka S, et al. Diminished expression of sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup>-ATPase and ryanodine sensitive Ca<sup>2+</sup> channel mRNA in streptozocin-induced diabetic rat heart. *J Mol Cell Cardiol* 2000; 32: 655-364.
- Luchessi BR, Medina M, Kniffen FJ. The positive inotropic action of insulin in canine heart. *Eur J Pharmacol* 1972; 18: 107-115.
- Ahmed SS, Lee CH, Oldewurtel HA, Regan TJ. Sustained effect of glucose-insuline-potassium on myocardial performance during regional ischemia. Role of free fatty acid and osmolality. *J Clin Invest* 1978; 61: 1123-1135.
- Liang C, Doherty JU, Faillace R, Maekawa K, Arnold S, Gavras H, et al. Insulin infusion in conscious dogs. Effects on systemic and coronary hemodynamics, regional blood flows, and plasma catecholamines. *J Clin Invest* 1982; 69: 1321-1336.
- Lee JC, Downing SE. Effects of insulin on cardiac muscle contraction and responsiveness to norepinephrine. *Am J Physiol.* 1976; 230: 1360-1365.
- Downing SE, Lee JC. Myocardial and coronary vascular responses to insulin in the diabetic lamb. *Am J Physiol* 1979; 237: H5 14-19.
- Schmidt HD, Koch M. Influence of perfusate calcium concentration on the inotropic insulin effect in isolated guinea pig and rat hearts. *Basic Res Cardiol* 2002; 97: 305-311.
- Ramanathan T, Shirota K, Morita S, Nishimura T, Huang Y, Hunyor SN. Glucose-insulin-potassium solution improves left ventricular mechanics in diabetes. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 582-587.
- Khoury VK, Haluska B, Prins J, Marwick TH. Effects of glucose-insulin-potassium infusion on chronic ischaemic left ventricular dysfunction. *Heart* 2003; 89: 61-65.
- Klein LJ, van Campen LC, Sieswerda GT, Kamp O, Visser CA, Visser FC. Glucose-insulin-potassium echocardiography detects improved segmental myocardial function and viable tissue shortly after acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19: 763-771.
- Yetkin E, Senen K, Ileri M, Atak R, Tandogan I, Yetkin O, et al. Comparison of low dose dobutamine stress echocardiography and echocardiography during glucose-insulin-potassium infusion for detection of myocardial viability after anterior myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 2002; 13: 145-149.
- Yetkin E, Senen K, Ileri M, Atak R, Battaoglu B, Yetkin O, et al. Identification of viable myocardium in patients with chronic coronary artery disease and myocardial dysfunction: comparison of low-dose dobutamine stress echocardiography and echocardiography during glucose-insulin-potassium infusion. *Angiology* 2002; 53: 671-676.
- Cottin Y, Lhuiller I, Gilson L, Zeller M, Bonnet C, Toulouse C, et al. Glucose insulin potassium infusion improves systolic function in patients with chronic ischemic cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 181-184.
- Marano L, Bestetti A, Lomuscio A, Tagliabue L, Castini D, Taricone D, et al. Effects of infusion of glucose-insulin-potassium on myocardial function after a recent myocardial infarction. *Acta Cardiol* 2000; 55: 9-15.

28. Sasso FC, Carbonara O, Cozzolino D, Rambaldi P, Mansi L, Torella D, et al. Effects of insulin-glucose infusion on left ventricular function at rest and during dynamic exercise in healthy subjects and noninsulin dependent diabetic patients: a radionuclide ventriculographic study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 219-226.
29. Alan S, Ulgen MS, Dedeoglu I, Kaya H, Toprak N. Long-term glucose insulin potassium infusion improves systolic and diastolic function in patients with chronic ischemic cardiomyopathy. *Swiss Med Wkly* 2003; 26: 419-422.
30. Hiesmayr M, Haider WJ, Grubhofer G, Heillinger D, Keznickl FP, Mares P, et al. Effects of dobutamine versus insulin on cardiac performance, myocardial oxygen demand, and total body metabolism after coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1995; 9: 653-658.
31. 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: 191-196.
32. Lazar HL, Philippides G, Fitzgerald C, Lancaster D, Shemin RJ, Apstein C. Glucose-insuline-potassium solutions enhance recovery after urgent coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113: 354-360.
33. Taegtmeyer H, Goodwin GW, Doenst T, Frazier OH. Substrate metabolism as a determinant for postischemic functional recovery of the heart. *Am J Cardiol* 1997; 80: 3A-10A.
34. Lazar HL, Chipkin S, Philippides G, Bao Y, Apstein C. Glucose-insulin-potassium solutions improve outcomes in diabetics who have coronary artery operations. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 145-150.
35. Salhanick SD, Shannon MW. Management of calcium channel antagonist overdose. *Drug Saf* 2003; 26: 65-79.
36. Newton CR, Delgado JH, Gomez HF. Calcium and beta receptor antagonist overdose: a review and update of pharmacological principles and management. *Sem Resp Crit Care Med* 2002; 23: 19-25.
37. Lheureux P, Zahir S, Gris M, Derrey AS, Penalzoza A. Bench-to-bedside review: Hyperinsulinaemia/euglycaemia therapy in the management of overdose of calcium-channel blockers. *Crit Care* 2006; 10: 212-217.
38. Shepherd G. Treatment of poisoning caused by beta-adrenergic and calcium-channel blockers. *Amer J Health-Syst Pharm* 2006; 63: 1828-1835.
39. Boyer EW, Shannon M. Treatment of calcium-channel-blocker intoxication with insulin infusion. *N Engl J Med* 2001; 344: 1721-1722.
40. Holger JS, Engebretsen KM, Stellpflug SJ, Cole JB, Cooper AC, Harris CR. A consecutive case series. *Clin Toxicol* 2010; 48: 613.
41. Hasin T, Leibowitz D, Antopolsky M, Chajek-Shaul T. The use of low dose insulin in cardiogenic shock due to combined overdose of verapamil, enalapril and metoprolol. *Cardiology* 2006; 106: 233-236.
42. Skjaervold NK, Solligard E, Hjelme DR, Aadahl P. Continuous measurement of blood glucose: Validation of a new intravascular sensor. *Anesthesiology* 2011; 114: 120-125.