

¿Qué hay de nuevo en cuidados críticos cardiológicos?

Control de la glucemia en el paciente crítico

Jose María García Acuña* y Emad Abu Assi

Servicio de Cardiología y Unidad Coronaria, Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, A Coruña, España

Palabras clave:

Hiperglucemia
Cirugía cardíaca
Infarto de miocardio
Paciente crítico
Insulina

RESUMEN

La hiperglucemia es muy frecuente en los pacientes críticos y suele producirse por diferentes mecanismos, como medicamentos, estrés, nutrición y resistencia a la insulina. Durante años se la consideró una respuesta adaptativa del paciente al estrés. Sin embargo, numerosos estudios han puesto en evidencia que la hiperglucemia es un importante factor que incrementa la morbilidad y mortalidad de los pacientes críticos. Su corrección hace suponer un beneficio pronóstico en este tipo de enfermos. No obstante, a pesar de los múltiples estudios realizados, no hay una respuesta clara que defina el umbral de glucemia que deben tener los pacientes ingresados en una unidad de cuidados intensivos. Los metanálisis de estudios aleatorizados y controlados indican que no hay beneficio en el control estricto de las cifras de glucemia y que, en cambio, incrementa significativamente el número de episodios hipoglucémicos. Varios ensayos clínicos han demostrado que existe una relación en J entre la glucemia y la mortalidad. Parece que mantener la glucemia entre 100 y 150 mg/dl se asocia con menor mortalidad. Recientemente, diversos estudios han demostrado que un control glucémico por debajo de 180 mg/dl no es inferior a un control estricto de la glucemia en el paciente crítico, pero es más seguro. La variabilidad de la glucemia es un aspecto muy importante del manejo de los pacientes críticos, ya que una gran variabilidad se asocia con mayor mortalidad al mismo valor de glucemia media.

Glycemic Control in Critically Ill Patients

ABSTRACT

Hyperglycemia is very common in critically ill patients and can be due to a number of factors, such as medications, stress, poor nutrition and insulin resistance. For many years, hyperglycemia was thought to be an adaptive response to stress. However, numerous studies have shown that it is an important cause of increased morbidity and mortality in critically ill patients. Correcting hyperglycemia would be expected to improve prognosis in these patients. Nevertheless, despite the many studies carried out, the treatment threshold for glycemia in patients admitted to the intensive care unit remains unclear. Meta-analyses of randomized controlled trials indicate that strict control of the glucose level provides no clinical benefit and that, conversely, it substantially increases the number of hypoglycemic episodes. Several studies have shown that the relationship between the blood glucose level and mortality follows a J-shaped curve; maintaining a glucose level between 100 and 150 mg/dL appears to be associated with the lowest mortality. Recently, a number of studies have demonstrated that holding the glucose level below 180 mg/dL in critically ill patients does not produce inferior outcomes compared with strict glycemic control and is clearly safer. The variability of the blood glucose level is a very important consideration in the management of critically ill patients because a high degree of variability is associated with increased mortality, even in patients with similar mean glucose levels.

Keywords:

Hyperglycemia
Heart surgery
Myocardial infarction
Critically ill patients
Insulin

INTRODUCCIÓN

La hiperglucemia es muy frecuente en pacientes críticos, incluso en los no diabéticos. El paciente crítico está en un estado de hipermatabolismo que causa la aparición de resistencia a la insulina, lo cual, junto con la reducción de la producción de esta hormona y el aumento

de la activación de las citocinas, está entre las principales causas de la hiperglucemia¹.

La gran mayoría de los pacientes ingresados en una unidad de cuidados intensivos (UCI) tienen hiperglucemia inducida por el estrés, presente incluso en los no diabéticos^{2,3}.

Numerosas evidencias indican que la hiperglucemia aumenta la mortalidad y la morbilidad de los pacientes graves. El adecuado control de las cifras de glucemia en estos pacientes supone una reducción de su morbilidad; sin embargo, el control estricto de la glucemia puede producir hipoglucemia, que tiene efectos deletéreos en el pronóstico de este grupo de pacientes.

*Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología y Unidad Coronaria, Hospital Clínico Universitario de Santiago, Trav. da Choupana s/n, 15706 Santiago de Compostela, A Coruña, España.

Correo electrónico: jgarciaacuna@gmail.com (J.M. García Acuña).

Se ha observado que mantener la glucemia en cifras no inferiores a la euglucemia es seguro para los pacientes críticos⁴⁻⁶.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la hiperglucemia en los pacientes ingresados en una UCI es muy variable. Aproximadamente el 75% de los pacientes, incluidos los diabéticos, tienen glucemias > 110 mg/dl en el momento del ingreso y un 12% las presenta > 200 mg/dl.

Los valores por encima de 140 mg/dl se hallan en un 51-58% de los pacientes con un infarto agudo de miocardio. Además, en el 21% de los pacientes intervenidos de cirugía de revascularización aortocoronaria ingresados en una UCI quirúrgica se producen hiperglucemias > 200 mg/dl^{7,8}.

FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERGLUCEMIA

Los principales factores que intervienen en el desarrollo de la hiperglucemia en el paciente crítico son derivados de la liberación de hormonas de estrés, el uso de medicaciones (corticoides, fármacos vasopresores, litio y bloqueadores beta), sobrealimentación y el uso de soluciones de dextrosa¹⁻³.

La resistencia a la insulina contribuye de manera importante al desarrollo de hiperglucemia y a una menor captación de glucosa por el músculo esquelético, que en el paciente crítico se agrava por la inmovilización.

En el paciente diabético, la hiperglucemia es una combinación de un aumento de la resistencia a la insulina y un defecto de la secreción insulínica por las células beta pancreáticas^{2,3}. En el paciente crítico, el glucagón, la epinefrina y el cortisol aumentan la gluconeogénesis y la glucogenólisis. La gluconeogénesis se desencadena fundamentalmente por el glucagón, y puede ser inducida por el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) al incrementarse la expresión de esta hormona. La glucogenólisis, en cambio, se desencadena principalmente por las catecolaminas⁹.

La resistencia a la insulina puede estar asociada con una unión defectuosa de la insulina a su receptor o una respuesta defectuosa de este. La epinefrina inhibe la captación de la glucosa por el músculo esquelético, mientras que las citocinas como el TNF α y la interleucina 1 (IL-1) inhiben la señal posreceptor de la insulina; cuanto más grave sea la enfermedad, mayores serán las concentraciones de citocinas^{1,8}.

Todos estos mecanismos fisiopatológicos son causa de la hiperglucemia, que favorece un aumento de la mortalidad y la morbilidad de los pacientes críticos. Los valores de hiperglucemia elevados se asocian con un incremento de la mortalidad de los pacientes quemados y los afectados de ictus, infarto agudo de miocardio o traumatismo craneoencefálico.

La hiperglucemia puede causar disfunción de los polimorfonucleares neutrófilos, lo que origina un aumento de las infecciones. Las concentraciones elevadas de glucosa producen daño en la mitocondria celular, modifican el sistema inmunitario y producen disfunción endotelial. La hiperglucemia también es causa de la reducción de la reactividad vascular y de que el endotelio reduzca la producción de óxido nítrico, lo que disminuye el flujo sanguíneo a la periferia (tabla 1).

En resumen, la hiperglucemia aumenta la proteólisis y se asocia con un aumento del riesgo de complicaciones cardíacas, alteraciones hemodinámicas y arrítmicas, insuficiencia renal y muerte¹.

PAPEL DE LA INSULINA EN EL PACIENTE CRÍTICO

Conocido el efecto dañino de la hiperglucemia en el paciente crítico, es de suponer que el tratamiento con insulina aminore los efectos de la hiperglucemia y aporte un beneficio pronóstico. A pesar de los resultados contradictorios de los ensayos clínicos realizados, el uso de insulina para controlar las cifras de glucemia tiene una serie de efectos beneficiosos (tabla 2).

Tabla 1

Efectos deletéreos de la hiperglucemia durante el curso de un infarto agudo de miocardio

Disfunción endotelial
Hiperreactividad plaquetaria
Incremento de la activación de citocinas
Incremento de la lipólisis y los ácidos grasos circulantes
Reducción de la glucólisis y la oxidación de la glucosa
Diuresis osmótica
Incremento de la apoptosis miocárdica y el estrés oxidativo
Fenómeno de <i>no-reflow</i>
Empeoramiento del preconditionamiento isquémico
Resistencia a la insulina y reducción de la disminución de la insulina

Tabla 2

Beneficios de administrar insulina intravenosa al paciente crítico

Mejora de la oxidación de la glucosa
Reducción de ácidos grasos circulantes
Vasodilatación
Reducción de tromboxano A-II
Incremento de la prostaciclina
Reducción del PAI-1
Reducción de la arritmogénesis
Mejora de la función plaquetaria y endotelial
Mejora de la disfunción ventricular isquémica
Protección contra el daño por reperfusión

PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno-1.

El uso de insulina intravenosa para el control de la glucemia es efectivo en los pacientes críticos. Un adecuado control de la glucemia reduce de manera significativa la mortalidad total. La mortalidad intrahospitalaria más baja se observa en una cohorte de pacientes con cifras de glucemia de 80-99 mg/dl y se eleva al 42,5% en los pacientes con glucemia > 300 mg/dl^{1,8,9}.

En el estudio APACHE II⁴, los valores de glucemia medios eran un marcador independiente de mortalidad. Numerosos estudios⁸⁻¹¹, realizados en diferentes poblaciones de pacientes críticos como posoperados de cirugía cardíaca, infarto de miocardio, ictus o traumatismo craneoencefálico, han demostrado la influencia pronóstica de la hiperglucemia.

Con base en esos hallazgos, se diseñaron diversos estudios aleatorizados que compararon una estrategia de control de glucemia estándar (180-200 mg/dl) con el control de glucemia estricto. En 2001, Van den Berghe et al⁵ publicaron el estudio Leuven-1, que demostró en pacientes ingresados en una UCI quirúrgica que los que estaban en control glucémico estricto (objetivo, 80-110 mg/dl) tenían mejor pronóstico que los que estaban en control convencional. La mortalidad en la UCI, el fallo multiorgánico, la sepsis, la incidencia de insuficiencia renal, la polineuropatía del paciente crítico, la necesidad de transfusión sanguínea y la duración de la ventilación mecánica se redujeron el 8, el 4,6, el 34, el 40, el 41, el 44 y el 50% respectivamente.

Este estudio supuso un cambio muy importante en el objetivo de glucemia para el paciente crítico con hiperglucemia. Un nuevo estudio demostró en 2004 que el control glucémico por debajo de 140 mg/dl reduce la mortalidad de los pacientes médico-quirúrgicos ingresados en una UCI en comparación con glucemias > 200 mg/dl^{5,6}.

En 2006, Van den Berghe et al¹² observaron en pacientes ingresados en una UCI médica que el control glucémico estricto aporta beneficio pronóstico solo a los pacientes ingresados más de 3 días.

A pesar de los resultados de los estudios antedichos, varios ensayos posteriores no reprodujeron los beneficios de un control glucémico estricto. Incluso en el ensayo NICE-SUGAR se observó un incremento significativo de la mortalidad en el grupo aleatorizado a control glucémico estricto. En el estudio NICE-SUGAR, no se demostró reducción de las tasas de insuficiencia renal o el número de infecciones. En cambio, se registraron mayores tasas de hipoglucemia¹³. Por lo tanto, no se pudo reproducir los resultados obtenidos en los estudios Leuven^{5,12}.

Cabe destacar que los resultados del estudio NICE-SUGAR¹³ demostraron un incremento de la mortalidad del 24,9 al 27,5% en el subgrupo aleatorizado a control glucémico estricto. El incremento de mortalidad se atribuyó inicialmente a enfermedad cardiovascular. Sin embargo, se observó un peor pronóstico entre los pacientes que sufrían hipoglucemia en la rama del grupo de control glucémico estricto. Hubo que suspender prematuramente dos importantes estudios (VISEP y GLUCONTROL) debido a la inaceptable frecuencia de hipoglucemias^{14,15}.

La hipoglucemia se asocia con mayor frecuencia a la aparición de arritmias, convulsiones y daño cerebral. En el estudio NICE-SUGAR, el control estricto de la glucemia se asoció a 14 veces más hipoglucemias. Otra diferencia muy importante entre los estudios Leuven y NICE-SUGAR es que el grupo de tratamiento convencional presentaba glucemias significativamente más bajas que las registradas en el mismo grupo de los estudios Leuven^{5,12}, lo que atenúa el beneficio del control glucémico estricto⁵⁻¹⁶ (figura).

Wiener et al¹⁷ revisaron 29 estudios aleatorizados, y demostraron que la mortalidad hospitalaria no difería entre los pacientes con control glucémico estricto y los que recibían cuidados convencionales (tabla 3).

La administración de insulina intravenosa debe realizarse de manera protocolizada. El diseño de estos protocolos se debe consensuar entre todos los profesionales sanitarios que atienden al paciente crítico. En todo protocolo, debe existir un objetivo de glucemia, así como la dosis de insulina que se debe administrar, la monitorización de la glucosa y el momento en que se debe detener la perfusión de insulina.

El principal riesgo de la administración intravenosa de insulina es la hipoglucemia, cuya presencia aumenta la morbilidad del paciente crítico y contrarresta los efectos beneficiosos del control de la hiperglucemia.

VARIABILIDAD DE LA GLUCEMIA

Los valores de glucemia varían ampliamente en los pacientes críticos que están sometidos a ayuno continuo y reciben perfusión de insulina. Se define la variabilidad de la glucemia como la desviación estándar del valor medio de la glucemia. Se ha observado una relación directamente proporcional entre la variabilidad de la glucemia y la mortalidad¹⁷⁻²⁰.

Una desviación estándar de la glucemia por encima de 20 mg/dl se asocia con un incremento de la mortalidad de unas 9,6 veces comparado con los valores < 20 mg/dl. Este efecto deletéreo de la variabili-

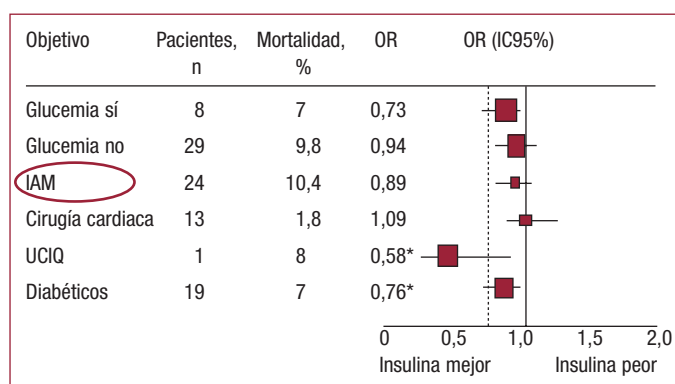


Figura. Revisión de la utilidad del control de la glucemia mediante tratamiento con insulina intravenosa en diferentes poblaciones de pacientes críticos. IAM: infarto agudo de miocardio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio; UCIQ: unidad de cuidados intensivos de pacientes quirúrgicos.

*Efecto del tratamiento en la reducción del riesgo, $p < 0,0001$.

dad de la glucemia se observó solo en la población no diabética. Un coeficiente de variabilidad < 15% se asoció con una tasa de mortalidad del 15% en comparación con el 52% en pacientes con un coeficiente de variabilidad del 50%.

El aumento del coeficiente de variabilidad no solo se asocia a un incremento de la mortalidad, sino también a un aumento de las infecciones nosocomiales. En un reciente estudio se observó que el coeficiente de variabilidad de la glucemia era el parámetro más sensible en la predicción de eventos adversos, sobre todo en pacientes con sepsis^{8,19-22}.

Probablemente el coeficiente de variabilidad indique un mayor grado de atención y cuidado médico. Las variaciones muy amplias de la glucemia pueden inducir apoptosis más fácilmente que la glucemia estable. Puede que estos efectos estén mediados por cambios en la osmolaridad que repercuten en la función celular y de los órganos. El aumento del estrés oxidativo se produce más fácilmente en los pacientes con mayor variación glucémica, disfunción endotelial, vasoconstricción, trombosis microvascular e inflamación²². La hipoglucemia no detectada es un fenómeno que puede producirse en los pacientes con mayor coeficiente de variación de la glucemia.

¿CUÁL ES LA GLUCEMIA OBJETIVO?

Según los estudios revisados previamente, hay una considerable incertidumbre sobre cuál es el valor de glucemia adecuado en el paciente crítico. No se ha determinado un valor de glucemia mínimamente seguro para el paciente crítico que recibe terapia intensiva con insulina intravenosa.

Numerosos ensayos han puesto en evidencia que la glucemia se comporta como una curva en J respecto a la mortalidad en el paciente críticamente enfermo. Tanto los valores de glucemia altos como los bajos se asocian de manera independiente con un aumento de la mortalidad de los pacientes agudos²³.

Tabla 3

Estudios más representativos sobre el control de la glucemia y el tratamiento con insulina intravenosa

Estudio	Pacientes, n	Tipo de población	Glucemia (mg/dl)	Resultados
Van den Berghe et al ⁵	1.548	Quirúrgicos	153-103	↓ morbimortalidad, IRA, polineuropatía, días de VM y transfusiones
Krinsley et al ⁶	1.600	Médico-quirúrgicos	152-131	↓ mortalidad, IRA y estancia en UCI
Van den Berghe et al ¹²	1.200	Médicos	160-105	↓ mortalidad, IRA, polineuropatía y días de VM
NICE-SUGAR ¹³	6.100	Médico-quirúrgicos	140-108	↑ hipoglucemias y mortalidad
Preiser et al ¹⁵	855	Médico-quirúrgicos	147-118	↑ hipoglucemia
Arabi et al ³	523	Médico-quirúrgicos	115-171	↑ hipoglucemia mortalidad, sin cambios

IRA: insuficiencia renal aguda; UCI: unidad de cuidados intensivos; VM: ventilación mecánica.

En un reciente estudio, el control de la glucemia moderado fue superior al control estricto, con descenso de la mortalidad y las complicaciones en el grupo de pacientes sometidos a revascularización coronaria²⁴. Los pacientes con glucemias entre 127 y 179 mg/dl tuvieron significativamente menor mortalidad y menor número de complicaciones como sepsis, días de ventilación mecánica, insuficiencia renal aguda o necesidad de técnicas de depuración extrarrenal.

Otro estudio encontró que mantener unas cifras de glucemia entre 140 y 180 mg/dl ofrecía la mejor relación riesgo-beneficio²⁴⁻²⁷. La guía de práctica clínica de la *Surviving Sepsis Campaign*²⁸ recomienda mantener la glucemia entre 110 y 180 mg/dl (grado 1A).

Recientemente, las guías de práctica clínica europeas y norteamericanas han recomendado un control de la glucemia moderado, que evite tanto la hiperglucemia excesiva (> 180 mg/dl) como la hipoglucemia < 90 mg/dl²⁵⁻²⁸.

Las recomendaciones actuales de la *American Diabetes Association* y la *American Association of Endocrinologists* se basan en los siguientes puntos para un control de la glucemia adecuado para el paciente crítico²⁵:

1. Iniciar la infusión de insulina cuando la glucemia sea > 180 mg/dl.
2. La glucemia óptima debe estar entre 140 y 180 mg/dl.
3. El método de elección para el control de la glucemia del paciente crítico es la insulina.
4. Es necesario realizar e implementar protocolos de control de la glucemia en cada UCI.
5. La monitorización de la glucemia es esencial para minimizar el riesgo de hipoglucemia y optimizar el perfil glucémico.

HIPOGLUCEMIA EN EL PACIENTE CRÍTICO

Aunque existen diferentes valores de corte para definir la hipoglucemia, se considera que los más utilizados habitualmente son 40-50 mg/dl. La incidencia de la hipoglucemia es variable entre estudios clínicos y depende fundamentalmente de la definición empleada; cuando se considera < 60 mg/dl, la incidencia alcanza un 30%²⁸.

Se considera que son factores de riesgo de hipoglucemia en el paciente crítico: diabetes mellitus, sepsis grave, tratamiento con insulina, uso de fármacos vasopresores, detención no programada de la nutrición sin ajustar la insulino terapia, uso de soluciones bicarbonatadas, insuficiencia renal y empleo de técnicas de depuración extrarrenal^{29,30}.

Se ha observado en numerosos estudios que la aparición de hipoglucemia es un factor que incrementa de manera significativa la mortalidad y se la considera predictora independiente de la mortalidad. El principal factor de riesgo de hipoglucemia que aparece de manera constante en las series analizadas es el tratamiento intensivo con insulina³⁰⁻³².

En el tratamiento de la hipoglucemia, debe evitarse la sobrecarga parenteral de glucosa, ya que la sobre Corrección de las cifras de glucemia es potencialmente dañina. En modelos experimentales, la excesiva corrección de la glucemia supone la generación de radicales libres vía activación de la nicotinamida-adenina-dinucleótido-fosfato oxidasa neuronal, que causa liberación masiva de cinc desde el espacio intracelular al espacio extracelular, lo que produce lesión y muerte neuronal^{31,32}.

Los riesgos atribuibles a la hipoglucemia secundaria al tratamiento con insulina pueden evitarse o minimizarse implementando algoritmos terapéuticos adecuados, minimizando los errores de monitorización y evitando la sobre Corrección de la hipoglucemia con la finalidad de prevenir el daño neuronal secundario a la hipoglucemia y a la hiperglucemia de reperfusión^{1,8}.

ESTRATEGIA DEL CONTROL DE LA GLUCEMIA EN EL INFARTO DE MIOCARDIO

El uso de infusiones de glucosa-insulina y potasio en el curso de un infarto de miocardio para el control de la glucemia tiene resultados

controvertidos. En el estudio Diabetes-Insuline-Glucose in Acute Myocardial Infarction³³, se incluyó a 620 pacientes para comparar la insulina con placebo para mantener la glucemia por debajo de 200 mg/dl. El estudio reveló que la insulino terapia redujo la mortalidad en más del 50%, sobre todo en pacientes diabéticos. Sin embargo, el estudio Diabetes-Insuline-Glucose in Acute Myocardial Infarction²³⁴ no fue capaz de confirmar esos hallazgos, aunque el análisis *post-hoc* permitió concluir que la glucemia es un predictor de mortalidad en el infarto agudo de miocardio. De este modo, se puede inferir que el control de glucemia en el infarto de miocardio tendría un efecto pronóstico^{16,34}. El estudio CREATE-ECLA³⁵ no demostró efectos beneficiosos con la infusión de insulina-glucosa-potasio en el curso de un infarto de miocardio con elevación del segmento ST.

ESTRATEGIA DEL CONTROL DE LA GLUCEMIA EN EL POSOPERATORIO DE CIRUGÍA CARDIACA

Hay amplia evidencia científica que avala el control de la glucemia en el posoperatorio de cirugía cardiaca. En el estudio Leuven¹⁵, el 62% de los pacientes en ambos grupos de tratamiento se habían sometido a cirugía cardiaca, con los resultados ya conocidos. Por su parte, Gandhi et al³⁶ aleatorizaron a dos grupos de pacientes a recibir insulina durante la cirugía para mantener la glucemia entre 80 y 110 mg/dl o a tratamiento convencional (que recibían insulina cuando la glucemia era > 200 mg/dl). Ambos grupos recibieron insulina para mantener la normoglucemia durante el posoperatorio. El análisis de los resultados demuestra mayores incidencias de accidente cerebrovascular isquémico y muerte en el grupo de tratamiento intensivo. Finalmente, el control de la glucemia con insulina intravenosa en los primeros 3 días del posoperatorio de cirugía cardiaca se ha asociado con menores incidencias de mediastinitis anterior (60%) e infección de la esternotomía y un descenso significativo de la mortalidad^{37,38}.

CONCLUSIONES

Según la evidencia científica disponible en la actualidad, podemos concluir lo siguiente sobre el manejo de la hiperglucemia en el paciente crítico:

1. La hiperglucemia es un predictor pronóstico que actúa como un marcador de morbilidad en el paciente crítico.
2. El empleo de insulina tiene una serie de efectos beneficiosos directos e indirectos y mejora la captación de glucosa por el músculo esquelético.
3. La infusión de insulina intravenosa debe realizarse cuando el paciente tenga glucemias > 180 mg/dl.
4. Las cifras recomendables de control de la glucemia en el paciente crítico deben estar entre 140 y 180 mg/dl.
5. Este ajuste puede ser más estricto en paciente quirúrgicos.
6. Debe evitarse una excesiva variabilidad de la glucemia, ya que es un predictor de mortalidad.
7. La hipoglucemia es un potente predictor de mortalidad. Su sobre Corrección tiene un efecto deletéreo.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Manzanares W, Aramendi I. Hiperglucemia de estrés y su control con insulina en el paciente crítico: su evidencia actual. *Med Intensiva*. 2010;34:273-81.
2. Fahy BG, Sheehy AM, Coursin DB. Glucose control in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2009;31:1769-76.
3. Arabi YM, Dabbagh OC, Tamim HM, Al-Shimemeri AA, Memish ZA, Haddad SH, et al. Intensive versus conventional insulin therapy: A randomized controlled trial in medical and surgical critically ill patients. *Crit Care Med*. 2008;36:3190-7.

4. Corstjens AM, Van der Horst IC, Zijlstra JG, Groeneveld AB, Zijlstra F, Tulleken JE, et al. Hyperglycaemia in critically ill patients: Marker or mediator of mortality? *Crit Care*. 2006;10:216.
5. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001;345:1359-67.
6. Krinsley JS. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin Proc*. 2004;79:992-1000.
7. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart GK, Hegarty C, et al. Blood glucose concentration and outcome of critical illness: The impact of diabetes. *Crit Care Med*. 2008;36:2249-55.
8. Hsu CH. Glycemic control in critically ill patients. *World J Care Med*. 2012;1:31-39.
9. Kreutziger J, Wenzel V, Kurz A, Constantinescu MA. Admission blood glucose is an independent predictive factor for hospital mortality in polytraumatised patients. *Intensive Care Med*. 2009;35:1234-9.
10. Pittas AG, Siegel RD, Lau J. Insulin therapy and in-hospital mortality in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Parenter Enteral Nutr*. 2006;30:164-72.
11. Van den Berghe G, Schoonheydt K, Becx P, Bruyninckx F, Wouters PJ. Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. *Neurology*. 2005;64:1348-53.
12. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med*. 2006;354:449-61.
13. Griesdale D, De Souza RJ, Van Dam RM, Heyland DK, Cook DJ, Malhotra A, et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: A meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ*. 2009;180:821-7.
14. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med*. 2008;358:125-39.
15. Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S, Mélot C, Annane D, Groeneveld J, et al. A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: The GluControl study. *Intensive Care Med*. 2009;35:1738-48.
16. Cid-Alvarez B, Gude F, Rodríguez Cadarso C, González Babarro E, Rodríguez Álvarez MX, García Acuña JM, et al. Admission and fasting plasma glucose for estimating risk of death of diabetic and nondiabetic patients with acute coronary syndrome: nonlinearity of hazard ratios and time-dependent comparison. *Am Heart J*. 2009;158:989-97.
17. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300:933-44.
18. Ali NA, O'Brien JM, Dungan K, Phillips G, Marsh CB, Lemeshow S, et al. Glucose variability and mortality in patients with sepsis. *Crit Care Med*. 2008;36:2316-21.
19. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart G. Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients. *Anesthesiology*. 2006;105:244-52.
20. Krinsley JS. Glycemic variability: A strong independent predictor of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2008;36:3008-13.
21. Dossett LA, Cao H, Mowery NT, Dortch MJ, Morris Jr JM, May AK. Blood glucose variability is associated with mortality in the surgical intensive care unit. *Am Surg*. 2008;74:679-85.
22. Ali NA, Krinsley JS, Preiser JC. Glucose variability in critically ill patients. En: Vincent JL, editor. 2009 Yearbook in Intensive Care and Emergency Medicine. Berlin: Springer-Verlag; 2009. p. 2249-55.
23. Cheng NW, Napier B, Zaccaria C, Fletcher JP. Hyperglycemia is associated with adverse outcomes in patients receiving total parenteral nutrition. *Diabetes Care*. 2005;28:2367-71.
24. Krinsley JS. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc*. 2003;78:1471-8.
25. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care*. 2009;32:1119-31.
26. Kavanagh BP, Mc Kowen KC. Clinical practice. Glycemic control in ICU. *N Engl J Med*. 2010;363:2540-6.
27. Preiser JC, Devos P. Clinical experience with tight glucose control by intensive insulin therapy. *Crit Care Med*. 2007;35:S503-7.
28. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*. 2008;36:296-327.
29. Vriesendorp TM, Van Santen S, DeVries JH, De Jonge E, Rosendaal FR, Schultz MJ, et al. Predisposing factors for hypoglycemia in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2006;34:96-101.
30. Krinsley JS, Grover A. Severe hypoglycemia in critically ill patients: Risk factors and outcomes. *Crit Care Med*. 2007;35:2262-7.
31. Suh SW, Gum ET, Hamby AM, Chan PH, Swanson RA. Hypoglycemic neuronal death is triggered by glucose reperfusion and activation of neuronal NADPH oxidase. *J Clin Invest*. 2007;117:910-8.
32. Nasraway Jr SA. Sitting on the horns of a dilemma: Avoiding severe hypoglycemia while practicing tight glycemic control. *Crit Care Med*. 2007;35:2435-7.
33. Malmberg K, Ryden L, Hamsten A, Herlitz J, Waldenström A, Wedel H. Effects of insulin treatment on cause-specific one year mortality and morbidity in diabetic patients with acute myocardial infarction: DIGAMI Study Group: Diabetes insulino-glucose in acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 1996;17:1337-44.
34. Malmberg K, Ryden L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): Effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J*. 2005;26:650-61.
35. Mehta SR, Yusuf S, Diaz R, Zhu J, Pais P, Xavier D, et al. Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction: the CREATE-ECLA randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;293:437-46.
36. Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD, Mullany CJ, Schaff HV, O'Brien PC, et al. Intensive intraoperative insulin therapy versus conventional glucose management during cardiac surgery. A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;146:233-43.
37. Zerr KJ, Furnary AP, Grunkemeier GL. Glucose control lowers the risk of wound infection in diabetics after open-heart operations. *Ann Thorac Surg*. 1997;63:356-61.
38. Furnary AP, Zerr KJ, Grunkemeier GL. Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. *Ann Thorac Surg*. 1999;67:352-62.