

Marina Verçoza Viana<sup>1</sup>, Rafael Barberena Moraes<sup>1</sup>, Amanda Rodrigues Fabbrin<sup>2</sup>, Manoella Freitas Santos<sup>2</sup>, Fernando Gerchman<sup>3</sup>

## Avaliação e tratamento da hiperglicemia em pacientes graves

*Assessment and treatment of hyperglycemia in critically ill patients*

1. Serviço de Terapia Intensiva, Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Porto Alegre (RS), Brasil.
2. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre (RS), Brasil.
3. Serviço de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Porto Alegre (RS), Brasil.

### RESUMO

A hiperglicemia é um problema frequentemente encontrado em pacientes graves em ambiente de terapia intensiva. Sua presença se associa ao aumento da morbidade e da mortalidade, independentemente da causa da admissão (infarto agudo do miocárdio, condição após cirurgia cardiovascular, acidente vascular cerebral e sepse). Entretanto, permanecem muitas dúvidas com relação à fisiopatologia e, particularmente, em relação ao tratamento da hiperglicemia no paciente graves. Na prática clínica, devem ser levados em consideração

diversos aspectos para o controle desses pacientes, inclusive os alvos de glicemia, o histórico de *diabetes mellitus*, a via de nutrição (enteral ou parenteral) e o equipamento de monitoramento disponível, o que aumenta substancialmente a carga de trabalho dos profissionais envolvidos nesse tratamento. Esta revisão descreveu a epidemiologia, a fisiopatologia, o tratamento e o monitoramento da hiperglicemia no paciente adulto grave.

**Descritores:** Hiperglicemia; Glicose; Cuidados críticos; *Diabetes mellitus*; Infarto do miocárdio

### INTRODUÇÃO

Apesar dos avanços no controle dos pacientes com *diabetes mellitus* (DM), essa população ainda tem um prognóstico pior após eventos isquêmicos, em comparação aos pacientes não diabéticos. A hiperglicemia é uma questão comum em pacientes graves, mesmo na ausência de DM preexistente, e se associa a maiores morbidade e mortalidade.<sup>(1)</sup> A hiperglicemia de estresse pode ser definida como um nível glicêmico >140mg/dL sem história prévia de diabetes ou hemoglobina glicada (HbA1c) >6,5%.<sup>(2)</sup> Embora o estudo *Diabetes Insulin Glucose in Acute Myocardial Infarction* (DIGAMI) e os estudos de Leuven tenham demonstrado benefício do controle intensivo da glicose em pacientes graves, estudos subsequentes não conseguiram replicar esses achados.<sup>(3-5)</sup>

O objetivo desta revisão foi analisar os diversos aspectos relacionados com o controle glicêmico no paciente grave e definir o melhor controle da hiperglicemia nesses pacientes.

### EPIDEMIOLOGIA

É difícil definir a incidência de hiperglicemia aguda; ela pode variar de 40 a 90%, dependendo do limite utilizado para definir níveis anormais de glicose.<sup>(1,6,7)</sup> A hiperglicemia no ambiente de terapia intensiva se associa com mau prognóstico em pacientes sem histórico de DM. Essa associação é bem documentada tanto

**Conflitos de interesse:** Nenhum.

Submetido em 25 de dezembro de 2013

Aceito em 11 de fevereiro de 2014

**Autor correspondente:**

Marina Verçoza Viana  
Rua Ramiro Barcelos, 2.350, prédio 12, 4º andar  
CEP: 90035-003 - Porto Alegre (RS), Brasil  
E-mail: marivv@terra.com.br

DOI: 10.5935/0103-507X.20140011

para níveis por ocasião da admissão quanto níveis glicêmicos médios durante a permanência no hospital.<sup>(6,7)</sup> Em um estudo de coorte prospectivo, que avaliou pacientes com pneumonia comunitária, aumento dos níveis glicêmicos na admissão se associou com aumento da mortalidade em pacientes sem história pregressa de diabetes.<sup>(8)</sup>

A prevalência mundial do diabetes é de 2,8%. Essas taxas aumentam para cerca de 15 a 30% dos pacientes graves.<sup>(1,2)</sup> Em pacientes com DM preexistente, a presença de hiperglicemia não foi associada consistentemente com piora do prognóstico.<sup>(3,4)</sup> Pacientes com diabetes tiveram maior mortalidade em uma coorte de pacientes com pneumonia comunitária, mas esse desfecho não foi influenciado pelos níveis da glicose por ocasião da admissão.<sup>(8)</sup>

## PATOGÊNESE

A hiperglicemia pode ser um determinante independente do prognóstico de pacientes graves, ou apenas um marcador da gravidade da doença. Os mecanismos por trás do desenvolvimento da hiperglicemia na enfermidade grave incluem a liberação de hormônios de estresse contrarregulatórios (corticosteroides e catecolaminas) e mediadores pró-inflamatórios, administração de corticosteroides exógenos, vasopressores e soluções parenterais com dextrose. A gliconeogênese, que tem o glucagon como mediador primário (mas que também tem cortisol e adrenalina), parece ser o mais importante contribuinte para a hiperglicemia de estresse.<sup>(5,6)</sup> A enfermidade grave também desorganiza o sistema imune e a resposta inflamatória. Essa última torna inespecífica, produzindo estresse oxidativo, disfunção mitocondrial, morte celular, lesão tissular e, por último, leva à insuficiência orgânica (Figura 1).<sup>(5-7)</sup>

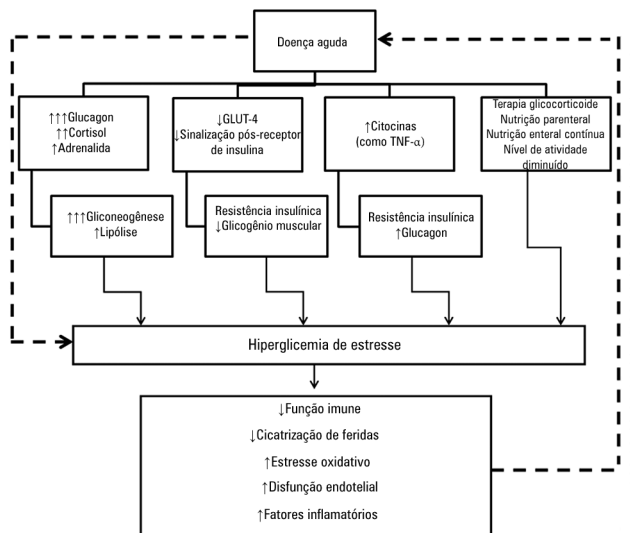


Figura 1 - Mecanismos da hiperglicemia de estresse.

## BENEFÍCIOS DO CONTROLE INTENSIVO DA GLICEMIA NO AMBIENTE DE TERAPIA INTENSIVA

Foi realizada uma série de estudos clínicos para averiguar os benefícios da obtenção de alvos estritos de controle da glicemia em pacientes graves (Tabela 1).<sup>(8-10)</sup>

Em um estudo clínico belga realizado na cidade de Leuven, a obtenção de alvos estritamente dentro da faixa normoglicêmica (glicemia de 80-110mg/dL) por meio da administração endovenosa de insulina levou a uma redução de 32% na mortalidade, em comparação a um controle mais flexível da glicemia (faixa alvo de 180-215mg/dL) nas condições de uma unidade de terapia intensiva (UTI) cirúrgica.<sup>(8)</sup> O mesmo grupo de investigadores realizou estudo similar em pacientes admitidos a uma UTI clínica e encontrou redução da mortalidade apenas em pacientes que permaneceram mais do que 3 dias na UTI.<sup>(9)</sup> Entretanto, nesse estudo, não se observou qualquer diferença na mortalidade geral e no subgrupo de pacientes que permaneceram na UTI por menos de 3 dias; a mortalidade foi mais elevada no grupo de tratamento intensivo do que no grupo de tratamento convencional (taxa de risco 1,09;  $p=0,05$ ).<sup>(9)</sup>

O estudo *Normoglycemia in Intensive Care Evaluation-Survival Using Glucose Algorithm Regulation* (NICE-SUGAR), que foi o maior estudo clínico randomizado até hoje realizado com esse objetivo, comparou duas estratégias de controle glicêmico com base em insulina (glicemia alvo <180mg/dL no grupo controle, e uma faixa de 81-108mg/dL no grupo intervenção) em uma amostra de 6.104 pacientes de UTI.<sup>(10)</sup> Nesse estudo, o controle intensivo da glicemia se associou com maior mortalidade cardiovascular, com diferença absoluta de 5,8%.<sup>(10)</sup> Meta-análises realizadas após o estudo NICE-SUGAR não encontraram qualquer benefício no controle glicêmico intensivo e confirmaram que essa estratégia se associa com maior risco de hipoglicemia.<sup>(11-14)</sup> Um fator que pode explicar essa diferença e os achados é a quantidade de energia fornecida pela nutrição no estudo belga, no qual se proporcionava uma ingestão calórica significativamente maior do que no estudo NICE-SUGAR. Uma metarregressão demonstrou que há um relacionamento significativo entre o efeito do tratamento (mortalidade aos 28 dias) e a proporção de calorias fornecidas por via parenteral, sugerindo que o controle estrito da glicemia pode ser benéfico, quando a nutrição parenteral é particularmente rica em energia.<sup>(11)</sup>

## SITUAÇÕES ESPECÍFICAS

### Período pós-operatório

Em um estudo de 263 pacientes submetidos a cirurgia vascular, o controle intensivo da glicemia se associou com

**Tabela 1** - Achados dos principais estudos clínicos delineados para avaliar a eficácia do controle glicêmico intensivo no ambiente da unidade de terapia intensiva

Estudo	Leuven 1 (N=1.548)	Leuven 2 (N=1.200)	NICE-SUGAR (N=6.104)
Tipo de UTI	Cirúrgica	Clínica	Clínica/Cirúrgica
Alvo do GC (mg/dL)	180-215	180-215	140-180
Alvo do GI (mg/dL)	<110	<110	<108
Diabetes, n (%)	204 (13)	203 (17)	1211 (20)
Monitoramento	Gasímetro	Gasímetro, HemoCue	Gasímetro, testes laboratoriais, glicosímetro
Mensuração da glicose	Arterial	Arterial	Arterial/Capilar*
Nutrição parenteral (%)	87	87	29,5
Ingestão calórica (24 horas, kcal)	1.100	1.100	800
Protocolo insulínico	Linha central	Linha central	Qualquer via
Mortalidade (%)	4,6 no GI versus 8 no GC (p<0,04)	37,3 no GI versus 40 no GC (p=0,33)	27,5 no GI versus 24,9 no GC (p=0,02)
Hipoglicemia (%)	5 no GI versus 0,8 no GC	18,1 no GI versus 3,1 no GC	6,8 no GI versus 0,5 no GC

UTI - unidade de terapia intensiva; GC - grupo controle; GI - grupo intervenção. \* No estudo NICE-SUGAR, a glicemia foi medida por amostras arteriais sempre que possível, e a mensuração da glicemia capilar foi ativamente desencorajada.

redução do desfecho composto de mortalidade por todas as causas, infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca aguda.<sup>(15)</sup> Controle glicêmico moderadamente estrito, acrescentado ao padrão usual de cuidado em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca, associou-se a reduções de 6% nas taxas de infecção e de 12% de redução na fibrilação atrial, sem diferenças entre os grupos, em termos de mortalidade.<sup>(16)</sup> Entretanto, outros estudos deixaram de demonstrar qualquer benefício, mesmo nesse subgrupo de pacientes.<sup>(14)</sup>

### Cuidados neurológicos graves

Em um estudo de 933 pacientes com diagnóstico de admissão de acidente vascular cerebral (AVC), o controle estrito da glicemia não foi benéfico na redução da mortalidade e nem na melhora do desfecho neurológico. Entretanto, esse estudo foi encerrado prematuramente, devido a dificuldades de inclusão, limitando, assim, seu poder estatístico.<sup>(17)</sup> Esses achados foram replicados em estudo subsequente, no qual foi comparado um controle agressivo da glicemia (faixa alvo <130mg/dL) ao controle convencional (alvo <200mg/dL) em 46 pacientes com AVC isquêmico.<sup>(18)</sup> Entretanto, em outro estudo de pacientes com AVC isquêmico que desenvolveram hiperglicemia sem história pregressa de diabetes, o controle intensivo da glicemia se associou com melhora do desempenho neurológico aos 30 dias, medido segundo o escore da ferramenta *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS), quando comparado ao controle glicêmico convencional.<sup>(19)</sup> Em uma meta-análise em que foram incluídos apenas estudos em pacientes graves neurológicos, o controle glicêmico estrito não teve qualquer impacto na

mortalidade, contudo, um alvo glicêmico menos estrito (140-180mg/dL) associou-se com menos desfechos neurológicos desfavoráveis.<sup>(20)</sup>

### Infarto do miocárdio

Não se sabe se o controle intensivo da glicemia se associa com melhores desfechos em pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM). No estudo DIGAMI, os pacientes foram randomizados para receber infusão de insulina/glicose durante as primeiras 24 horas após a admissão, seguida por administração subcutânea de insulina de ação imediata e intermediária, quatro vezes ao dia, por pelo menos 3 meses, ou tratamento padrão de DM a critério do profissional responsável. Definiu-se alto risco cardíaco como dois ou mais dos critérios a seguir: idade  $\geq 70$  anos, história prévia de IAM, história de insuficiência cardíaca congestiva, ou tratamento digitálico em andamento. Os pacientes foram classificados em quatro faixas predefinidas segundo o histórico de uso de insulina e risco cardíaco: (1) sem insulina e baixo risco; (2) insulina e baixo risco; (3) sem insulina e alto risco; e (4) insulina e alto risco. Todos os demais aspectos do controle do IAM foram similares em ambos os grupos. Embora os pacientes no grupo intervenção (que receberam infusão de insulina/glicose) tenham apresentado ligeira redução na mortalidade intra-hospitalar (9,1% versus 11,1%, não significativa) e mortalidade aos 3 meses (12,4% versus 15,6%, não significativa), apenas a mortalidade após 1 ano foi significativamente mais baixa no grupo intervenção (18,6% versus 26,1%; redução relativa da mortalidade, 28%; intervalo de confiança de 95% - IC95%: 8-45%), o que traz à discussão se o benefício foi devido ao controle agudo na UTI ou

ao subsequente controle clínico intensivo. Nesse grupo, a redução relativa na mortalidade foi de 51% (19-70%;  $p=0,004$ ) após o seguimento de 1 ano.<sup>(21)</sup>

Uma meta-análise de 11 estudos clínicos randomizados que incluiu mais de 23 mil pacientes de IAM não mostrou qualquer benefício do uso de protocolos de controle glicêmico intensivo.<sup>(22)</sup>

## SEPSE

O relacionamento entre o controle glicêmico e a gravidade da sepse foi analisado em uma coorte de 191 pacientes tratados com controle glicêmico intensivo (alvo de 80-140mg/dL). Os autores concluíram que, entre os pacientes com sepse grave e choque séptico, o risco de hipoglicemia e hiperglicemia era mais alto.<sup>(23)</sup> Estudo multicêntrico randomizado (*Volume Substitution and Insulin Therapy in Severe Sepsis - VISEP Trial*), que comparou o tratamento insulínico convencional ao intensivo, também comparou o uso de fluidos para ressuscitação (pentastarch 10% *versus* Ringer lactato modificado).<sup>(24)</sup> Não houve qualquer benefício do controle glicêmico estrito em pacientes com sepse grave, e o estudo foi encerrado precocemente, devido a questões de segurança, considerando-se a elevada incidência de hipoglicemia.<sup>(24)</sup> No estudo NICE-SUGAR, a análise de um subgrupo não mostrou qualquer melhora na mortalidade em pacientes com sepse grave.<sup>(10)</sup> As diretrizes da campanha *Surviving Sepsis* recomendam iniciar terapia insulínica após duas medidas consecutivas de glicemia acima de 180mg/dL e o nível superior do alvo como  $\leq 180$ mg/dL.<sup>(25)</sup>

## IMPACTO DA VARIABILIDADE DA GLICEMIA NO PACIENTE GRAVE

A administração de vasopressores, corticosteroides e nutrição enteral e parenteral, e a descontinuação dessa terapia em razão de uma variedade de procedimentos, leva a uma variabilidade significativa nos níveis glicêmicos.<sup>(26)</sup>

Foi demonstrado, por estudos retrospectivos, um relacionamento entre aumento da variabilidade glicêmica e aumento da mortalidade.<sup>(26,27)</sup> Uma análise retrospectiva do conjunto de dados de Leuven mostrou que pacientes com maiores flutuações nos níveis glicêmicos tiveram os piores desfechos, independentemente de sua alocação dentro do estudo.<sup>(27)</sup>

O método ideal para medir a amplitude da glicemia não foi ainda definido. Em uma revisão sistemática, foram relatados 13 diferentes indicadores, sem definição clara do melhor método para avaliar a variabilidade glicêmica.<sup>(28)</sup> Entretanto, estudo prospectivo de coorte avaliou o desvio

padrão, índice médio de amplitude glicêmica, variação absoluta média da glicemia por hora e índice de labilidade glicêmica. O desvio padrão foi a única medida que se associou de forma consistente com a mortalidade hospitalar.<sup>(29)</sup>

São necessários outros estudos clínicos para determinar se o uso de índices de variabilidade glicêmica em pacientes graves pode reduzir a morbidade e a mortalidade.

## IMPACTO DO CONTROLE GLICÊMICO PRÉVIO NA HIPERGLICEMIA AGUDA

Foi sugerida a necessidade de avaliar o nível basal de glicemia antes da admissão à UTI por meio de avaliação da HbA1c, particularmente em pacientes com histórico de DM.<sup>(30)</sup> Em pacientes hospitalizados com avaliação ao acaso da hiperglicemia na admissão, a especificidade foi de 100% da HbA1c  $>6\%$  para o diagnóstico de diabetes, com uma sensibilidade de 57%.<sup>(31)</sup>

A hiperglicemia aguda não parece ser um marcador de mortalidade em pacientes gravemente enfermos com DM preexistente.<sup>(4)</sup>

Em um estudo retrospectivo, a hiperglicemia preexistente afetou o relacionamento entre os níveis agudos de glicemia e mortalidade, sugerindo uma interação significativa entre o controle glicêmico crônico e o agudo.<sup>(4)</sup>

A importância da variabilidade glicêmica em pacientes graves com DM também não é clara. Não há associação entre uma alta variabilidade glicêmica e mortalidade em pacientes diabéticos graves.<sup>(32,33)</sup> Pacientes com DM também parecem tolerar valores de glicemia mais baixos do que os não diabéticos. Em estudo retrospectivo de coorte, Sechterberger et al. relataram que o valor prejudicial de níveis baixos de glicemia para DM era de 63mg/dL e, para não diabéticos, de 88mg/dL.<sup>(32)</sup>

Foi também demonstrado que os níveis de HbA1c são preditivos de mortalidade, em um estudo de pacientes diabéticos com sepse.<sup>(34)</sup> Esse achado não foi replicado em estudo subsequente realizado na UTI do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, em Porto Alegre (RS).<sup>(35)</sup>

## MONITORAMENTO DA GLICEMIA NO PACIENTE GRAVE

Em pacientes grave, que geralmente estão em um estado hipercatabólico, o recrutamento de capilares se encontra aumentado. Como esses pacientes também têm má perfusão periférica, a proporção de glicose que alcança a periferia é ainda mais baixa, aumentando a eficiência da captação capilar de glicose. Consequentemente, as medidas de glicemia no sangue capilar se tornam menos representativas dos níveis de glicose nos compartimentos arterial e central.<sup>(36)</sup>

O monitoramento contínuo da glicemia em tempo real é uma nova tecnologia que pode proporcionar informações adicionais sobre as tendências e as flutuações do controle glicêmico. Esse método pode prever a progressão para hipoglicemia e hiperglicemia, ajudando, assim, a determinação clara dos ajustes insulínicos, além de reduzir a variabilidade da glicemia - fator que se associou independentemente com mortalidade em pacientes graves.<sup>(26,27)</sup>

Esse método, o *Continuous Glucose Monitoring Syst* (CGMS), baseia-se em um sensor instalado no tecido subcutâneo que mede o nível de glicose do fluido intersticial a cada 10 segundos e envia os resultados para um monitor, que, então calcula o nível médio de glicose a cada 5 minutos.<sup>(26)</sup> O CGMS foi avaliado em pacientes graves e identificou-se que se correlaciona adequadamente ( $r=0,89$ ) com as medidas de glicemia arterial.<sup>(27)</sup> Estudo comparativo do monitoramento convencional com o CGMS em pacientes graves encontrou uma redução de 9,9% no risco absoluto de hipoglicemia com o método de monitoramento contínuo.<sup>(37)</sup>

Em um pequeno estudo piloto, o uso de mensuração contínua de glicose por meio de microdiálise em veia central teve elevada correlação com os valores plasmáticos arteriais.<sup>(38)</sup> Essas técnicas potencialmente úteis ainda necessitam de mais estudos para comprovar sua utilidade na prática clínica.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O controle glicêmico na unidade de terapia intensiva acrescenta mais uma faceta ao cuidado rotineiro de um complexo perfil de paciente. Embora estudos observacionais e alguns estudos intervencionais tenham sugerido que o controle glicêmico intensivo possa reduzir a mortalidade nesse ambiente, estudos recentes não conseguiram confirmar tais achados.

Os achados contraditórios da literatura atual podem ser explicados pelas diferenças entre os perfis de pacientes

graves e pelo controle da hiperglicemia, utilizando diferentes protocolos em diferentes unidades de terapia intensiva. Pacientes com *diabetes mellitus*, por exemplo, parecem se beneficiar menos do controle glicêmico estrito. Pelo contrário, pacientes em uso de nutrição parenteral podem se beneficiar de um controle mais intensivo. O impacto de uma elevada incidência de hipoglicemia secundária ao controle glicêmico intensivo ainda precisa ser definido em pacientes graves; ela pode ser apenas um marcador da gravidade da doença ou estar diretamente associada a eventos adversos nesses pacientes.

Portanto, as atuais evidências mostram que não existe um alvo de glicemia ideal para todos os pacientes graves, e que o alvo deve ser determinado caso a caso. Além do mais, os métodos utilizados para atingir os alvos glicêmicos propostos são frequentemente ineficazes, conforme demonstrado pelo estudo NICE-SUGAR, em que menos de 50% dos pacientes no grupo intervenção obtiveram o alvo predefinido. O uso e a padronização de novos métodos de monitoramento glicêmico podem ajudar os pacientes a atingir os níveis glicêmicos desejados - talvez com mais segurança. Os autores sugerem uma faixa alvo de glicemia entre 140 e 180mg/dL, conforme utilizado no grupo controle do estudo NICE-SUGAR. Além do mais, o melhor método disponível para monitoramento glicêmico deve ser utilizado no cuidado de pacientes graves com hiperglicemia.

## AGRADECIMENTOS

Financiamento: Fundo de Incentivo a Pesquisa e Eventos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA).

AR Fabrin e MF Santos receberam, respectivamente, verbas de pesquisa da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS) e do Conselho Nacional de Pesquisa e Desenvolvimento Tecnológico (CNPq).

## ABSTRACT

Hyperglycemia is a commonly encountered issue in critically ill patients in the intensive care setting. The presence of hyperglycemia is associated with increased morbidity and mortality, regardless of the reason for admission (e.g., acute myocardial infarction, status post-cardiovascular surgery, stroke, sepsis). However, the pathophysiology and, in particular, the treatment of hyperglycemia in the critically ill patient remain controversial. In clinical practice, several aspects must be taken

into account in the management of these patients, including blood glucose targets, history of diabetes mellitus, the route of nutrition (enteral or parenteral), and available monitoring equipment, which substantially increases the workload of providers involved in the patients' care. This review describes the epidemiology, pathophysiology, management, and monitoring of hyperglycemia in the critically ill adult patient.

**Keywords:** Hyperglycemia; Glucose; Critical care; Diabetes mellitus; Myocardial infarction

## REFERÊNCIAS

1. 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(8):2249-55.
2. Smith FG, Sheehy AM, Vincent JL, Coursin DB. Critical illness-induced dysglycaemia: diabetes and beyond. *Crit Care*. 2010;14(6):327.
3. Qaseem A, Humphrey LL, Chou R, Snow V, Shekelle P; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Use of intensive insulin therapy for the management of glycemic control in hospitalized patients: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2011;154(4):260-7.
4. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart GK, Taori G, et al. The interaction of chronic and acute glycaemia with mortality in critically ill patients with diabetes. *Crit Care Med*. 2011;39(1):105-11.
5. Mizock BA. Alterations in fuel metabolism in critical illness: hyperglycaemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2001;15(4):533-51.
6. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycaemia. *Lancet*. 2009;373(9677):1798-807.
7. Inzucchi SE. Clinical practice. Management of hyperglycemia in the hospital setting. *N Engl J Med*. 2006;355(18):1903-11.
8. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1359-67.
9. 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(5):449-61.
10. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;360(13):1283-97.
11. Marik PE, Preiser JC. Toward understanding tight glycemic control in the ICU: a systematic review and metaanalysis. *Chest*. 2010;137(3):544-51.
12. Griesdale DE, 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(8):821-7.
13. Ling Y, Li X, Gao X. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Intern Med*. 2012;23(6):564-74.
14. Kansagara D, Fu R, Freeman M, Wolf F, Helfand M. Intensive insulin therapy in hospitalized patients: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2011;154(4):268-82. Review.
15. Subramaniam B, Panzica PJ, Novack V, Mahmood F, Matyal R, Mitchell JD, et al. Continuous perioperative insulin infusion decreases major cardiovascular events in patients undergoing vascular surgery: a prospective, randomized trial. *Anesthesiology*. 2009;110(5):970-7.
16. Leibowitz G, Raizman E, Brezis M, Glaser B, Raz I, Shapira O. Effects of moderate intensity glycemic control after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2010;90(6):1825-32.
17. Gray CS, Hildreth AJ, Sandercock PA, O'Connell JE, Johnston DE, Cartlidge NE, Bamford JM, James OF, Alberti KG; GIST Trialists Collaboration. Glucose-potassium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycaemia: the UK Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST-UK). *Lancet Neurol*. 2007;6(5):397-406.
18. Bruno A, Kent TA, Coull BM, Shankar RR, Saha C, Becker KJ, et al. Treatment of hyperglycemia in ischemic stroke (THIS): a randomized pilot trial. *Stroke*. 2008;39(2):384-9.
19. Staszewski J, Brodacki B, Kotowicz J, Stepień A. Intravenous insulin therapy in the maintenance of strict glycemic control in nondiabetic acute stroke patients with mild hyperglycemia. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2011;20(2):150-4.
20. Kramer AH, Roberts DJ, Zygun DA. Optimal glycemic control in neurocritical care patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2012;16(5):R203.
21. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Rydén L. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. *Circulation*. 1999;99(20):2626-32.
22. Zhao YT, Weng CL, Chen ML, Li KB, Ge YG, Lin XM, et al. Comparison of glucose-insulin-potassium and insulin-glucose as adjunctive therapy in acute myocardial infarction: a contemporary meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart*. 2010;96(20):1622-6.
23. Waeschle RM, Moerer O, Hilgers R, Herrmann P, Neumann P, Quintel M. The impact of the severity of sepsis on the risk of hypoglycaemia and glycaemic variability. *Crit Care*. 2008;12(5):R129.
24. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, Moerer O, Gruendling M, Oppert M, Grond S, Olthoff D, Jaschinski U, John S, Rossaint R, Welte T, Schaefer M, Kern P, Kuhnt E, Kiehntopf M, Hartog C, Natanson C, Loeffler M, Reinhart K; German Competence Network Sepsis (SepNet). Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med*. 2008;358(2):125-39.
25. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb SA, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013;41(2):580-637.
26. Ali NA, O'Brien JM Jr, Dungan K, Phillips G, Marsh CB, Lemeshow S, et al. Glucose variability and mortality in patients with sepsis. *Crit Care Med*. 2008;36(8):2316-21.
27. Meyfroidt G, Keenan DM, Wang X, Wouters PJ, Veldhuis JD, Van den Berghe G. Dynamic characteristics of blood glucose time series during the course of critical illness: effects of intensive insulin therapy and relative association with mortality. *Crit Care Med*. 2010;38(4):1021-9.
28. Eslami S, Taherzadeh Z, Schultz MJ, Abu-Hanna A. Glucose variability measures and their effect on mortality: a systematic review. *Intensive Care Med*. 2011;37(4):583-93. Review.
29. Meynaar IA, Eslami S, Abu-Hanna A, van der Voort P, de Lange DW, de Keizer N. Blood glucose amplitude variability as predictor for mortality in surgical and medical intensive care unit patients: a multicenter cohort study. *J Crit Care*. 2012;27(2):119-24.
30. Kavanagh BP, McCowen KC. Clinical practice. Glycemic control in the ICU. *N Engl J Med*. 2010;363(26):2540-6. Erratum in: *N Engl J Med*. 2011;364(12):1182.
31. Greci LS, Kailasam M, Malkani S, Katz DL, Hulinsky I, Ahmadi R, et al. Utility of HbA1c levels for diabetes case finding in hospitalized patients with hyperglycemia. *Diabetes Care*. 2003;26(4):1064-8.
32. Sechterberger MK, Bosman RJ, Oudemans-van Straaten HM, Siegelaar SE, Hermanides J, Hoekstra JB, et al. The effect of diabetes mellitus on the association between measures of glycaemic control and ICU mortality: a retrospective cohort study. *Crit Care*. 2013;17(2):R52.
33. Krinsley JS. Glycemic variability and mortality in critically ill patients: the impact of diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2009;3(6):1292-301.
34. Gornik I, Gornik O, Gasparovic V. HbA1c is outcome predictor in diabetic patients with sepsis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;77(1):120-5.
35. Viana MV, Moraes RB, Fabbrin AR, Santos MF, Vieira SR, Canani LH, et al. Estimativa da frequência de diabetes melito através de seu diagnóstico pelos níveis de hemoglobina glicada e sua relação com escore de gravidade e mortalidade na unidade de terapia intensiva. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2011;Supl 1:S21.
36. Fahy BG, Coursin DB. Critical glucose control: the devil is in the details. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(4):394-7.
37. Holzinger U, Warszawska J, Kitzberger R, Wewalka M, Miehsler W, Herkner H, et al. Real-time continuous glucose monitoring in critically ill patients: a prospective randomized trial. *Diabetes Care*. 2010;33(3):467-72.
38. Blixt K, Rooyackers O, Isaksson B, Wernerman J. Continuous on-line glucose measurement by microdialysis in a central vein. A pilot study. *Critical Care*. 2013;17(3):R87.