

Hiperglisemi ve Hipoglisemi

Dr. İbrahim Özkan Akıncı

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Yoğun Bakım B.D.

ÖZET

2001 yılında Van den Berghe'nin sıkı glukoz kontrolünün yoğun bakım (YB) mortalite ve morbiditesini anlamlı oranda azalttığını göstermesinden sonra özellikle hastalıkların akut fazlarında sık karşılaşılan ve kontrolü için ciddi mücadele gereken hiperglisemi, YB doktorlarının bu konu üzerine daha fazla eğilmelerine sebep olmuştur. Van den Berghe'nin kardiyovasküler cerrahi girişim hastalarında yaptığı bu çalışmadan sonra farklı hasta gruplarında pek çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda günümüze kadar alınan sonuçlarda kan şekeri hedef düzeyinin cerrahi sonrası YB gereksinimi olan hastalarda 80-110mg/dl iken özellikle sepsis tanılı medikal YB hastalarında 150mg/dl altında tutulması önerilmekte ve en önemli komplikasyon olan hipoglisemi olasılığını da, risk faktörleri göz önüne alınarak sık kan şekeri takibiyle azaldığı gösterilmiştir.

SUMMARY

Since Van den Berge have been reported on 2001 that tight glucose control at the level of 80-110 mg/dl reduces mortality and morbidity in ICU; stress hyperglycemia becomes a popular topic among ICU physicians. Because, stress hyperglycemia is a tough problem to overcome especially during patients' acute phase on admission to ICU at all time. So that many studies have done to control hyperglycemia for different patient populations in ICUs and target levels of blood glucose while overcoming hyperglycemia and reduces mortality and morbidity to protect the patients from an important complication of hypoglycemia. As a result of all those studies 80-110 mg/dl for post surgical and under 150 mg/dl for medical ICU patients, especially admitted with sepsis, are recommended target level of blood glucose in ICUs. Besides, frequent blood glucose monitoring has to be done especially patients with risk factors to hypoglycemia.

GİRİŞ

Son yıllarda, özellikle Van den Berghe ve arkadaşlarının (1) yoğun insülin tedavisi ve sıkı glikoz kontrolü (tight glucose control) ile ilgili yaptığı çalışmayı takiben, yoğun

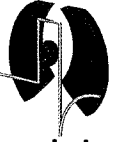
bakım ünitelerindeki (YBÜ) stres hiperlisemi güncel konular arasına taşınmıştır. YB hastalarının içinde bulunduğu akut fizyolojik dengesizliklere bağlı vücudun hormonal statüsündeki değişikliklerin oluşturduğu stres cevap ciddi hiperglisemik ataklara sebep olabilir. Bunun yanında kullanılan tedavi amaçlı kortikosteroidler, enteral, parenteral beslenme ve renal replasman tedavisi hiperglisemiye predispozisyon oluştururlar. Bu sırada gelişen karbonhidrat metabolizma değişiklikleri insüline karşı periferik rezistans ve/veya kısmi insülin yetmezliği de hiperglisemiye YB tedavileri arasında gerçekten üstesinden gelinmesi zor ve önemli bir sorun haline getirmiştir.

YBÜ'lerinde stres hiperglisemi ve bunun tedavi stratejileri konusunda 2001 yılından itibaren pek çok çalışma yapılmıştır. Sıkı glikoz kontrolü ile ilgili Van den Berghe (1) yaptığı çalışmada YB mortalite ve morbiditesinin düşürüldüğünün gösterilmesinin ardından yapılan diğer çalışmalarda kimi destekler sonuçlar görülse de farklı hasta gruplarında değişik sonuçlara ulaşılmıştır. Cerrahi YBÜ'lerinde sıkı glukoz kontrolü (kan şekerinin 80-110 mg/dl değerleri arasında tutulması) özellikle infeksiyon oranlarını düşürerek YB kalış süresi ve mortaliteyi azaltırken medikal YBÜ'lerinde bu iyileşme kısmi görülmüş bununla beraber getirdiği ciddi hipoglisemi ataklarıyla da getirdiklerinin yanında götürebileceklerine de dikkat çekmeye başlamışlardır.

Bu yazıda hipergliseminin sebepleri doğurduğu problemlerden bahsedip tedavi hedeflerinin farklı hasta gruplarında nasıl olması gerektiği ve tedavi stratejileri ve bu sırada ortaya çıkabilecek hipoglisemiden basedeğiz.

Etyoloji:

Hipergliseminin etyolojisinde stres düzenleyici hormonlar (tablo1) ve sitokinlerin aşırı salınımı (IL-1, IL-6, TNF-) önemli yer tutar. Bunlar karaciğerde glikojen oluşumunu inhibe ederken aynı zamanda, periferde de glikoz yıkımını inhibe eder. Beraberinde karaciğerde glikoneogenezi artırırken, kasta da glikojenoliz ve lipolizi artırır. Pro-inflamatuar sitokinler ise periferik insülin rezistansını artırır glikoz kullanımını hem periferde hemde karaciğerde



bozar, ayrıca katekolaminlerin salınımını da artırarak vücuttaki stresi artırır. Tüm bunların yanında tablo 1'de de gösterilen hastaya ait ve tedavi ile ilgili nedenlerde hipergliseminin artışına sebep olurlar.

Tablo 1: Stres hiperglisemiye götüren nedenler

Hastaya ait nedenler

1. Diyabetes mellitus
2. Obezite
3. İleri yaş
4. Siroz
5. Pankreatit
6. Hipokalemi

Tedavi ile ilgili nedenler

1. Enteral, parenteral beslenme
2. Dekstrozu solüsyonlar
3. İlaçlar (Kortikosteroidler, vazopresörler...)
4. Renal replasman tedavisi
5. Yatak istirahati

Hormonal nedenler:

1. Katekolaminler
2. Glukokortikoidler
3. Glukagon
4. Büyüme hormonu artışı

Karbonhidrat metabolizmasındaki değişiklikler:

1. Periferik glükoz ihtiyacının artması
2. İnsülin rezistansının artması
3. Rölatif insülin yetmezliği
4. Hepatik glükoz salınımının artması

Hipergliseminin istenmeyen etkileri:

Belirgin hiperglisemi (>180 mg/dl) öncelikle osmotik diürece sebep olur. Bu, hipovolemi yanında hipopotasemi, hipomagnezemi, hipofosfatemi gibi elektrolit dengesizliklerine de sebebiyet verir. Ayrıca hiperglisemi, özellikle kas dokusunda olmak üzere katabolizmayı da artırır. Stres hipergliseminin morbiditeyi arttırmasında, hastanın bağışıklık mekanizmasını bozması, inflamatuvar sitokinleri arttırarak oksidatif stres, endotelial disfonksiyon ve hiperkuagülibilite oluşturması önemli rol oynar (2).

İmmün fonksiyonu bozan hiperglisemi enfeksiyon riskini arttırken fibrinolizi ve trombosit fonksiyonunu da bozarak hiperkuagülibilite ile tromboza eğilim oluşturur. Bu endotelial disfonksiyonla beraber mikrosirkülasyon bozukluğuna ve de takip eden organ yetmezliklerine neden olur (3).

Hiperglisemi tüm bunların yanında serbest yağ asidi salınımını da artırarak 1) endotelial nitrik oksit üretimini etkileyerek endotele bağlı vazodilatasyonu bozar, 2) miyokard oksijen ihtiyacını arttırarak iskemi riskini arttırır, 3) miyokard kontraktilesini azaltır ve 4) kardiyak ritim bozukluklarına sebep olur (4).

İnsülin infüzyonu ve normogliseminin metabolizma üzerine etkileri:

Hiperglisemik kritik hastada insülin infüzyonunun en önemli etkisi anabolik aktiviteyi başlatmasıdır. Anabolik aktivite ile birlikte glukoz transpotu düzelirken hepatik glukoz üretimi düşer (glukoneogenez düşer glukogenez artar), lipoliz inhibe olur, serbest yağ asidi seviyesi düşerken kas dokusunda da glukoz kullanımı artışıyla beraber protein sentezi artar. Glisemik kontrol ile dolaşımdaki lipidlerin dağılımı da düzenlenir (trigliseridler düşer, HDL kolesterol artar); yani dislipidemi düzeltilerek hastalarda organ yetmezliği gelişim ve mortalite oranları düşürülür (5). İnsülin infüzyonu ayrıca inflamatuvar büyüme faktörlerini (inflammatory growth factor) baskılayarak inflamatuvar sitokinlerin, adhezyon moleküllerinin azalmasına sebep olurken anti-inflamatuvar sitokinleri arttırır ve vücudun immün sistemini destekler (tablo2).

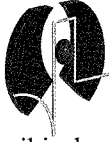
Tüm bu olumlu etkilere rağmen insülin infüzyonu ile ulaşılabilecek normoglisemide hedef değerler ve bunların mortalite, morbidite, yoğun bakım kalış süreleri ve oluşturdukları komplikasyonlar konusunda pek çok farklı çalışma yapılmıştır. Bunlara göre kan şekeri sırasıyla 110mg/dl altında tutulan, 110-150 mg/dl arası tutulan ve 150-200 mg/dl arası değerlerde tutulan gruplarda mortalite, morbidite, yoğun bakım kalış süreleri değerlendirildiğinde düşük değerli gruptan yüksek değerli gruba doğru mortalite, morbidite, YB kalış sürelerinin artmakta olduğu görülmüş ve en düşük değerlere kan şekerinin 110mg/dl altında tutulduğu hasta grubunda ulaşılmıştır, fakat bu grupta 110-150 mg/dl grubuna göre 3 kat fazla hipoglisemi görülmesi nedeniyle cerrahi YB hastaları dışında medikal YBÜ'lerinde kan şekerinin <150mg/dl olması önerilmektedir. 2008 Sepsis Sağkalım Kampanyası (13) tedavi rehberinde de önerilen sepsis hastalarının kan şekerinin tedavi süresince 150mg/dl altında tutulmasıdır.

Tablo 2: İnsülin infüzyonu ve beraberinde sağlanan normogliseminin oluşturduğu yararlı etkiler

- 1) Dislipidemi düzelir
 - i. Trigliseridler düşer
 - ii. HDL kolesterol yükselir
 - iii. Plak rüptürü ve tromboz olasılığı düşer
 - iv. Tromboksan A2 ve plasminojen aktive eden faktörler düşer ve fibrinoliz artarken trombosit agregasyonu azalır
- 2) İnflamatuvar sitokinler düşer (IL-1, IL-6, TNF-)
- 3) Anti-inflamatuvar sitokinler artar (IL-4, IL-10)
- 4) Adhezyon molekülleri düşer (ICAM-1)
- 5) C reaktif protein (CRP) düşer

Stres hipergliseminin düzeltilmesinin klinikteki etkileri:

Erişkin ve çocuk yoğun bakım ünitelerinde, başta kardiyotorasik cerrahi sonrası olmak üzere, inme, travma



gibi olgularda stres hipergliseminin etkin tedavisinin mortalite ve morbiditede ciddi iyileşmelere sebep olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir. Özellikle Van den Berghe'nin (1) bu konuda belirleyici bir nokta oluşturan çalışmasında, yoğun insülin tedavisi ile kan şekerini 80-110 mg/dl arasında tutmanın, cerrahi yoğun bakım hastalarında kan yolu infeksiyonlarını % 46, diyaliz veya hemofiltrasyon gerektiren akut böbrek yetmezliğini %41, yoğun bakım polinöropatisini % 44 ve sonunda da hastane mortalitesini %34 oranında azalttığının gösterilmesiyle kritik hastayla ilgilenen hekim grubunun ilgisinin yoğun bir şekilde bu konuya odaklanmasına sebep olmuştur. Bu çalışmada ayrıca, 5 günden uzun yoğun bakım tedavisi gereken hastalarda da mekanik ventilasyon ve yoğun akım kalış sürelerinde kısalma gözlenmiştir. Fakat aynı grubun medikal yoğun bakımlarda yaptığı çalışmada ise, (6) mekanik ventilasyondan weaning süresini kısaltıp, yeni böbrek yetmezliği gelişimini oranını azalttığı ve yoğun bakım, hastane kalım sürelerinde de azalmaya sebep olsa dahi bakteriyemi oluşum riskini azaltmadığı görülmüştür, bu da hastaların yoğun bakım yatış nedeninin çoğunlukla enfeksiyonun indüklediği sepsis olmasına bağlanmıştır. Finney ve arkadaşları tarafından yapılan tek merkezli bir başka çalışmada ise kan glukoz düzeyi 145mg/dl olarak belirlenmiş ve bu düzeyin altında çoğunluğunu kardiyotorasik cerrahi hastalarının oluşturduğu grupta mortalitede azalma gösterilmiştir (7).

Bu sonuçlardan da anlaşılacağı gibi akut hiperglisemi ve mortalite arasındaki ilişki tüm yoğun bakım gerektiren kritik hasta gruplarında aynı paralellikte seyretmeyebilmektedir. Bu sonucu destekleyen bir çalışmada da 1085 karışık yoğun bakım hastasının yapılan değerlendirmesidir. Burada yüksek kan şekeri değerlerinin hastalığın ciddiyetini yansıtırken bunun mortalite için bağımsız bir risk faktörü olmadığı gösterilmiştir (8). Yine 2713 hastanın değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada, hipergliseminin sadece diyabetik olmayan nöro cerrahi, kardiyotorasik cerrahi ve kardiyoloji yoğun bakım hastalarında bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (9).

Tüm bu bahsedilen çalışmaların yanı sıra Almanya'da başlatılan çok merkezli ağır sepsis ve septik şok hastalarının dahil edildiği VISEP isimli çalışma hedeflenen hasta sayısına ulaşılmadan kesilmek zorunda kalmış, gerekçe olarak da mortalitede gruplar arası fark gözlenmezken yoğun insülin tedavisi uygulanan grupta uygulanmayan gruba göre %17'e %4.1 gibi ciddi bir hipoglisemi (<40mg/dl) sıklığına rastlanması olmuştur (10). Van den Berghe'nin medikal yoğun bakım hastalarında yaptığı ikinci çalışmada da benzer sonuçlara ulaşılmış burada da yoğun insülin tedavisi ile konvansiyonel yaklaşım arasında %18.7'e %4.1 gibi hipoglisemi riski gözlenmişken mortalitede anlamlı bir iyileşme görülmemiştir (6). Burada da görüldüğü gibi insülin infüzyonu ile yapılan hipergliseminin agresif kontrolünde en büyük sorun artan

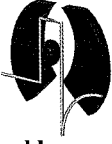
hipoglisemi riskidir. Özellikle sedatize takip edilen yoğun bakım hastalarında, %30'lara kadar çıkabilen hipogliseminin tanınabilmesinin oldukça zor olması ve tedavisinde de gecikilmesi hipogliseminin komplikasyonlarının görülebilirliği ve arttırılmaktadır.

Yoğun bakım hastalarında sıkı glukoz kontrolünün getirdiği hipoglisemi ataklarını ve predispose eden faktörlerin araştırıldığı retrospektif bir çalışmada 2272 hasta değerlendirilmiştir. Bunun sonucunda da önceden diyabetik olan hastalarda, sepsiste sepsis olmayana göre daha yüksek olduğu, aynı şekilde karaciğer yetmezliği olanda (Karaciğer için SOFA skoru ≥ 1), hemodinamik olarak instabil hastalarda, kreatinin klirensi yüksek renal replasman tedavisi gerektiren hastalarda da hipoglisemi gelişme olasılığının anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiş, ve tüm bunlar YB hastalarında hipoglisemi gelişimi için risk faktörü olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada ayrıca insülin kullanımı, insülin okretid bereber kullanımı, beta-blokerler, katekolamin ve steroid kullanımı azaltılan hasta gruplarında da hipoglisemi görülme riskinin arttığı gözlenmiştir (11).

Yoğun Bakım Hastasında Kan Şekerinin Düzenlenmesi:

Her ne kadar birçok çalışmada yoğun bakımda glisemik kontrolün erken dönemde yapılması ve gerekirse yoğun insülin tedavisiyle gidilmesi önerilse de tedavi için hangi hasta gurubunda hangi kan glukoz eşik değerinin tedavide hedef değer olarak benimsenmesi gerektiği ve optimal glukoz değerinin ne olması gerektiği gibi konularda tam bir söz birliği yoktur. Genel olarak önerilen hiperglisemiye neden olan etkenlerin ortaya konması ve öncelikli tedavisi, bundan sonra yoğun insülin tedavisine başlarken tedaviden yarar sağlayacak hasta grubunun iyi belirlenmesi, daha sonrada hipoglisemiye sebep olabilecek risk faktörlerinin göz önünde bulundurularak en ciddi komplikasyonlardan biri olan hipoglisemiden hastanın korunmasına çalışılmalıdır.

Glisemik kontrolde hipoglisemiden korunmak ve kabul edilebilir kan şekeri düzeylerine çabuk ulaşabilmek için kolay uygulanabilir insülin infüzyon protokolleri oluşturulup sık kan şekeri takibi ile kan glukoz düzeyinin iyi monitörize edilmesi gerekmektedir. Kan şekeri kontrolünde, subkutan insülin uygulaması, GİK protokolleri gibi yaygın kullanılan yöntemlerde kan şekerinin kabul edilir düzeylere getirilmesinde erken dönemde başarı yaklaşık %40 düzeylerinde olduğu gösterilmiştir (12). Normal kan şekeri düzeylerine ulaşılmasının ise 48 saat gibi uzun dönem alması (12) uygulamada insülin infüzyonunu ön plana çıkarmıştır. İnsülin infüzyon uygulamasının başarısı, kan şekerinin hızlı kontrol altına alınması sağlarken, hastanın hipoglisemiden korunmasının hemşire ve doktorun kontrolündeki infüzyon protokollerinin kullanılmasından geçtiği görülmüştür (12).



Dinamik skala protokolleri diye adlandırılan b protokollerden ikisi aşağıda tablo 3 ve 4'te verilmektedir. Tablo 3 ve 4'te sırasıyla Van den Berge'nin sıkı glukoz kontrol protokolü ve kompleks akım skalası ile glukoz kontrolü protokolleri verilmiştir. Bu veya benzeri protokollerle hipoglisemiye karşı hastayı koruyarak aşağıda da Sepsis Sağ Kalım 2008 kampanyasında önerildiği gibi medikal yoğun bakım hastalarında kan şekerinin 150 mg/dl altında, cerrahi yoğun bakım hastalarında ise 110mg/dl altında tutulması mortalite ve morbiditeye etkileri yönünden önerilmektedir.

2008 Sepsis Sağ Kalım Kampanyası Tedavi Rehberinde Kan Glukoz Düzeyi Hakkında Önerilenler (13):

- 1) Ağır sepsis ve hiperglisemi ile izlenen hastanın kan şekerini düşürmek için intra venöz insülin tedavisi önerilir,
- 2) Kan glukoz düzeyi < 150 mg/dl olarak hedeflenmelidir,
- 3) İntra venöz insülin alan tüm hastalara kalori ihtiyacı için glukoz verilmeli, kan şeker takibi önce 1-2 saat ara ile yapılmalı, insülin infüzyonu ve kan şekeri stabil hale geldikten sonra takip 4 saat aralıklarla yapılmalıdır.
- 4) Kapiller kandan yapılan kan şeker ölçümleri sırasında düşük glukoz değerleri görüldüğünde, bu yöntemde arteryel kan veya plazma glukoz düzeyleri değerlendirilen yöntemlere göre glukoz düzeyinin olanın üzerinde değerler gösterebileceği unutulmamalı ve dikkatli değerlendirilmelidir.

SONUÇ

Hipergliseminin kontrolü tüm YBÜ'lerinde erken dönemde belirli protokollerle doğrultusunda insülin infüzyonu kullanılarak sık kan şekeri takipleri ile yapılmalıdır.

Primer cerrahi sebebiyle YB tedavisi gerektiren hastalarda, yani cerrahi YBÜ'lerinde, 110 mg/dl altında kan şekeri hedeflenmesi yara infeksiyonu gelişimi, YB kalış süresi, mortaliteyi azaltır.

Sepsis nedeniyle YB tedavisi gerektiren yada daha geniş tabirle medikal YB takibi gerektiren hastalarda, kan şekerinin 150 mg/dl altında tutulması 110 mg/dl altında tutulan hastalara göre mortalite, morbidite açısından anlamlı bir fark oluşturmaz aksine hipoglisemi riskini anlamlı artırır.

YB ünitelerinde, önceden diyabetik olan, insülin tedavisi alan, sepsis olan, inotrop veya vazopresör desteği gereken hastalar, hemofiltrasyon uygulanan, insülin düzenlemesi yapılmadan beslenmesi kesilen hastalar hipoglisemi gelişme riski taşırlar ve sık kan şekeri kontrolü gerektirirler.

Tablo 3: Van den Breghe'in sıkı glukoz kontrolü yaklaşımı

Ölçüm	Sonuç	Yapılacak
YB girişinde kan şekerini ölç, saat başı devam et	KŞ > 200 mg/dl KŞ: 110-200 mg/dl KŞ < 110 mg/dl	İnsülin başla 2-4 İU/saat İnsülin başla 1-2 iu/saat İnsülin başlama, 4 saat ara ile KŞ ölç
Ölçüm	Sonuç	Yapılacak
KŞ normale gelene kadar 1-2 saat ara ile ölç	KŞ > 140 mg/dl KŞ: 90-140 mg/dl KŞ normal	İnsülin inf. 1-2 iu/saat arttır İnsülin inf. 0.5-1 iu/saat arttır İnsülin inf. 0.1-0.5 iu/saat azalt
Ölçüm	Sonuç	Yapılacak
KŞ 4 saat ara ile ölç	KŞ normal seyrediyor KŞ hızla düşüyor KŞ 60-80 mg/dl KŞ < 40 mg/dl	İnsülin inf. 0.1-0.5 iu/saat azalt İnsülin inf. yarıla, saat başı KŞ kontrol İnsülini kes, bazal glukoz ihtiyacı ver, saat başı KŞ kontrol İnsülini kes, 10 gr i.v. glukoz bolusları yap, saat başı KŞ kontrol

KŞ: Kan şekeri, inf.: İnfüzyon

Van den Berghe et al. International J Obesity 2002: 26.

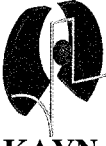
Tablo 4: Kan şekeri kontrolünde Kompleks akım şeması

Basit başlama		
Kan Şekeri (mg/dl)	i.v. insülin bolus (iu)	İnsülin infüzyon (iu/saat)
144-110	0	2
145-180	5	2
180-230	7	4
230-289	10	6
290-360	13	8
>360	15	10

Başladıktan 2 saat sonra KŞ kontrolü ile

Kan Şekeri (mg/dl)	Müdahale	KŞ kontrolü
<63	İnsülin kes, %40G 40 ml i.v.	1 saat ara ile
64-81	İnsülin kes	1 saat ara ile
82-90	İnsülin inf 2 iu/saat düş	2 saat ara ile
91-106	Takip eden iki ölçüm aynıysa inf hızını koru	2 saat ara ile
107-124	İnsülin inf. 1 iu/saat arttır	2 saat ara ile
125-144	İnsülin inf. 2 iu/saat arttır	2 saat ara ile
145-179	İnsülin inf. 4 iu/saat arttır	2 saat ara ile
180-234	5iu İnsülin bolu, inf. 6 iu/saat arttır	1 saat ara ile
235-289	5iu İnsülin bolus, inf. 8 iu/saat arttır	1 saat ara ile
290-360	10 iu İnsülin bolus, inf. 10 iu/saat arttır	1 saat ara ile
>360	15 iu İnsülin bolus, inf. 10 iu/saat arttır	1 saat ara ile

Eğer iki kan şekeri ölçümü arasındaki fark 140 mg/dl'den fazla ise insülin infüzyonu yarılmalı YB doktorunu haberdar edilmelidir.



KAYNAKLAR

1. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F et al. (2001) Intensive insuline therapy in postoperative intensive care unit. *N Eng J Med* 345:1359-67.
2. Van den Berghe G, Wouters P, Bouillon R et al. (2003) Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: Insulin dose versus glicemic control. *Crit Care Med* 31: 359-366.
3. Langouche L, Vanhorebeek I, Vlasselaers D et al. (2005) Intensive insulin therapy protects the endothelium of critically ill patients. *J Clin Inv* 115: 2277-86.
4. Brownlee M. (2005) The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanisms. *Diabetes* 54: 1615-25.
5. Mesotten D, Swinnen JV, Vanderhoydonc F, Wouters PJ, Van Den Berge. (2004) Contribution of circulating lipids to the improved outcome of critical illness by glicemic control with intensive insulin therapy. *J Clin Endocrinol* 89: 219-226.
6. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G et al. (2006) Intensive insuline therapy in medical ICU. *N Eng J Med* 354: 449-461.
7. Finney SJ, Zekveld C, Elia A, Evans TW. (2003) Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA* 290: 2041-47.
8. Ligtenberg JJM, Meijering S, Stienstra Y et al. (2006) Mean glucose level is not an independent risk factor for mortality in mixt ICU patients. *Intensive Care Med* 32: 435-38.
9. Whitcomb BW, Kimbrough Pradhan E, Pittas AG, et al. (2005) Impact of admission hyperglisemia on hospital mortality in various intensive care unit populations. *Crit Care Med* 33: 2772-77.
10. Brungthost FM, Engel C, Bloos F et al. (2008) Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Eng J Med* 358: 125-39
11. Vreisdorp TM, van Sante S, DeVries JH et al. (2006) Predisposing factors for hypoglicemia in the intensive care units. *Crit Care Med* 34:96-101.
12. Meijering S, Corstjens AM, Tulleken JE et al. (2006) Towards a feasible algorithm for tight glycaemic control in critically ill patients: a systematic review of the literature. *Critical Care* 10(1): R19.
13. Delinger RP, Levy MM, Carlet JM et al. (2008) Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 *Intensive Care Med* 34: 17-60.