

LE CONTRÔLE GLYCÉMIQUE EN PÉRI-OPÉRATOIRE

Alexandre Ouattara

Service d'Anesthésie-réanimation II, Hôpital du Haut-Lévêque, Groupe Hospitalier Sud, CHU Bordeaux, Avenue de Magellan, 33604 Pessac.
E-mail : alexandre.ouattara@chu-bordeaux.fr

INTRODUCTION

Le contrôle glycémique en anesthésie-réanimation a connu un engouement certain depuis la fameuse publication par l'équipe de Louvain d'un effet bénéfique du contrôle strict de la glycémie chez des patients ayant bénéficié pour la plupart d'entre eux d'une chirurgie cardiaque [1]. Malgré son caractère uni-centrique et non aveugle, sa population de patients essentiellement issus de la chirurgie cardiaque et un apport nutritionnel relativement important, cette étude a incité plusieurs sociétés savantes à recommander le contrôle strict de la glycémie en anesthésie-réanimation et même au-delà [2]. Cet enthousiasme a été cependant tempéré par plusieurs études, méthodologiquement bien menées, ne rapportant aucun bénéfice du contrôle glycémique strict chez le patient de réanimation médicale et/ou chirurgicale [3-4]. Rappelons que chez des patients de réanimation médicale, l'équipe de Louvain ne fut capable de reproduire les effets bénéfiques du contrôle glycémique strict sur la mortalité qu'au sein d'un sous-groupe de patients ayant une durée de séjour de plus de trois jours alors qu'une tendance à la surmortalité était retrouvée chez les autres patients [5]. Ces effets potentiellement délétères du contrôle glycémique strict dans le milieu de l'anesthésie et de la réanimation sont à rapprocher de ceux récemment rapportés chez les patients diabétiques ambulatoires pour qui un contrôle glycémique strict s'est révélé néfaste à long terme [6]. Cette controverse, largement étayée par la littérature, a été récemment alimentée par la publication de l'une des plus importantes études réalisées dans le milieu de la réanimation : l'étude « Normoglycemia in Intensive Care Evaluation-Survival Using Glucose Algorithm Regulation (NICE-SUGAR) » [7]. Cette étude prospective, multicentrique et internationale a testé l'hypothèse que le contrôle glycémique strict (4,5 à 6,0 mmol.l⁻¹) versus un contrôle glycémique plus libéral (≤ 10 mmol.l⁻¹) chez le patient de réanimation polyvalente pourrait réduire la mortalité à 90 jours. De façon inattendue, cette étude a rapporté une surmortalité dans le groupe de patients ayant bénéficié d'un contrôle glycémique strict (27,5 % versus 24,9 %, P = 0,02). L'incidence des hypoglycémies sévères (définie par une glycémie

≤ 2,2 mmol.l⁻¹) était significativement plus élevée dans le même groupe (6,8 % versus 0,5 %, P < 0,001). La surmortalité dans ce groupe était principalement attribuée à une cause cardiovasculaire. Connue pour ses effets délétères neurologiques et cardiovasculaires, l'implication de l'hypoglycémie dans la surmortalité reste à ce jour l'hypothèse la plus plausible. A la lumière de ces derniers résultats, plusieurs sociétés savantes ont revu à la hausse les objectifs de glycémie à obtenir chez les patients hospitalisés [8, 9]. Ainsi, il est probable que le contrôle glycémique péri-opératoire ne soit pas univoque et qu'il puisse être bénéfique pour un certain nombre de nos patients qu'il est, à ce jour, fondamental d'identifier [10]. Une méta-analyse récente, incluant les résultats de l'étude NICE-SUGAR, rapporte un effet bénéfique du contrôle strict chez les patients de réanimation chirurgicale à la différence de ceux hospitalisés en réanimation médicale [11]. En péri-opératoire de chirurgie cardiaque, plusieurs études à large effectif démontrent les bienfaits du contrôle glycémique relativement strict (entre 100 et 150 mg.dl⁻¹) chez le patient diabétique [12-14]. Ce manuscrit se propose, à l'issue d'un bref rappel physiopathologique sur l'hyperglycémie de stress, de définir les modalités du contrôle glycémique péri-opératoire et d'identifier les bénéfices péri-opératoires que le clinicien peut en escompter.

1. L'HYPERGLYCÉMIE DE STRESS : LES PRINCIPAUX MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES

L'état de stress que constitue l'acte chirurgical, ainsi que toutes les agressions satellites, induisent une hyperglycémie dont l'intensité est fonction du type de chirurgie, de l'agressivité du geste et de sa durée [15]. Ainsi, il n'est pas surprenant de constater qu'un grand nombre d'études sur le contrôle glycémique ont été menées au cours de la chirurgie cardiaque avec circulation extra-corporelle [12-16]. Bien que le principal mécanisme de l'hyperglycémie péri-opératoire soit une insulino-résistance des tissus périphériques, d'autres phénomènes comme une stimulation de la production endogène de glucose, une augmentation de la résorption rénale de glucose ou une diminution de la clairance du glucose semblent également contribuer à sa survenue [17]. Le rôle des hormones de stress (le glucagon, le cortisol et les catécholamines) et des médiateurs de l'inflammation (les interleukines 1 et 6) libérés au cours du stress chirurgical semble avoir un rôle prépondérant dans la genèse de l'insulino-résistance péri-opératoire. Cette dernière, qui existe rapidement après quelques heures de chirurgie et peut perdurer plusieurs jours après l'acte chirurgical, implique initialement les tissus périphériques insulino-dépendants (les muscles squelettiques et le tissu adipeux). Les pertes sanguines péri-opératoires ainsi que l'immobilisation prolongée, affectant l'utilisation du glucose par les muscles squelettiques, accentuent l'insulino-résistance péri-opératoire. Enfin, le jeun péri-opératoire prolongé, outre l'inconfort qu'il provoque, induit une diminution des stocks de glycogène hépatique et une accentuation de la néoglucogenèse, du métabolisme lipidique et protéique. Il aggrave donc l'insulino-résistance péri-opératoire. Ainsi, plusieurs interventions vont pouvoir moduler favorablement l'insulino-résistance péri-opératoire comme la lutte contre l'hypothermie, l'analgésie volontiers multimodale qui va permettre une reprise de transit plus rapide, la limitation des pertes sanguines, la déambulation précoce et l'intervention chirurgicale mini-invasive en permettant de limiter le dommage tissulaire.

Les anomalies d'action de l'insuline survenant au cours de l'insulino-résistance péri-opératoire n'affectent pas que le métabolisme du glucose mais vont se répercuter sur le métabolisme des lipides avec une libération accrue d'acides gras libres [18], potentiellement délétères sur le myocarde et aggravant l'insulino-résistance, et des protéines avec une accentuation de leur catabolisme et un possible retard de cicatrisation. L'insulino-résistance péri-opératoire étant le plus souvent de faible importance, un apport exogène d'insuline permet aisément de corriger les anomalies qu'elle entraîne sur les divers métabolismes et donc l'hyperglycémie [19]. Des études récentes démontrent que l'insulinothérapie selon la technique du clamp hyperinsulinique euglycémique permet de limiter les mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'insulino-résistance péri-opératoire, comme la réponse postopératoire neuro-hormonale au stress ainsi que la libération d'acide gras libres peropératoire à partir des tissus périphériques chez le patient diabétique. L'hyperglycémie, plus qu'un simple marqueur d'insulino-résistance induite par le stress chirurgical, pourrait avoir des effets délétères propres. En effet, l'hyperglycémie abolit le préconditionnement ischémique, entraîne une dysfonction endothéliale, diminue l'activité phagocytaire des polynucléaires neutrophiles et accentue les lésions de la barrière hémato-encéphalique d'un modèle murin d'ischémie cérébrale. Ces effets délétères de l'hyperglycémie seraient dus à une toxicité cellulaire, via des anomalies mitochondriales, de la glycémie sur les cellules non insulino-dépendantes dont les transporteurs de glucose (GLUT 4) sont surexprimés au cours du stress.

2. LES BÉNÉFICES ESCOMPTÉS D'UN CONTRÔLE GLYCÉMIQUE PÉRI-OPÉRAIRE

Les effets délétères de l'hyperglycémie rapportés dans de nombreuses études expérimentales et cliniques peuvent justifier le désir du clinicien à normaliser ce paramètre durant la période à risque que représente la période péri-opératoire. Ceci d'autant plus que les effets délétères de l'hyperglycémie précités ont un corollaire clinique avec des études démontrant que l'hyperglycémie péri-opératoire est un facteur de risque indépendant de morbi-mortalité postopératoire [16, 20]. Toutefois, la simple relation statistique, si forte soit elle, n'établit en aucun cas un lien de causalité. Des études observationnelles, certes à large effectif, suggèrent que le contrôle glycémique péri-opératoire permet de réduire le taux d'infection ou encore la mortalité postopératoire du patient diabétique de chirurgie cardiaque [13]. Chez le patient diabétique bénéficiant d'une chirurgie coronaire sous circulation extracorporelle, Lazar et al [14] démontrent par une étude randomisée que le contrôle glycémique serré péri-opératoire débuté avant l'induction anesthésique et poursuivi à la 12^{ème} heure postopératoire (126 à 200 mg.dl⁻¹) améliore l'hémodynamique péri-opératoire et le devenir des patients à long terme. Les effets bénéfiques du contrôle glycémique sur les événements cardiovasculaires majeurs ont été rapportés chez les patients bénéficiant d'une chirurgie vasculaire [21]. Signalons que Gandhi et al [22], chez des patients bénéficiant d'une chirurgie cardiaque non urgente, n'ont pas pu mettre en évidence un avantage à contrôler de façon stricte la glycémie peropératoire (4,4 à 5,6 mmol.l⁻¹) en prenant comme critère de jugement principal un score composite. A l'inverse, le contrôle glycémique peropératoire était à l'origine d'une augmentation significative des accidents vasculaires cérébraux. Une étude récente, prospective, randomisée, en double-aveugle, menée chez des patients

non diabétiques et bénéficiant d'une chirurgie cardiaque avec CEC, démontre que le contrôle glycémique peropératoire ne modifie pas la morbidité neuropsychique postopératoire [23]. Durant la période postopératoire, plusieurs études rapportent un bénéfice sur la morbi-mortalité à contrôler la glycémie [1, 12, 13]. Il semble néanmoins que le bénéfice d'une telle thérapeutique ne soit bénéfique chez les patients bénéficiant d'un séjour de plusieurs jours. Bien que les mécanismes impliqués dans les effets bénéfiques de l'insulinothérapie postopératoire ne soient pas complètement élucidés, il semble que la normalisation des glycémies plus que l'insulinothérapie elle-même soit le facteur le plus déterminant [24]. L'objectif de glycémie à atteindre doit prendre en compte les ressources disponibles pour assurer la surcharge de travail que le contrôle glycémique strict va induire et l'expérience de l'équipe soignante afin d'éviter les complications potentiellement dangereuses. Une étude observationnelle récente démontre que le maintien des glycémies en dessous de 145 mg.dl⁻¹ permet de diminuer de façon significative la mortalité postopératoire [25]. La pré-existence d'une maladie diabétique est de toute évidence un élément important à prendre en compte dans l'impact que peut avoir l'hyperglycémie sur le devenir de nos patients. En effet, plusieurs études rapportent que l'hyperglycémie de stress péri-opératoire, pour un même niveau de glycémie, est potentiellement moins délétère chez le patient préalablement connu diabétique [26]. Dans une étude à large effectif, le contrôle glycémique en réanimation polyvalente permettait de réduire uniquement la mortalité des patients non diabétiques [27]. A noter que la mortalité était augmentée chez le non diabétique à partir de 7,8 mmol.l⁻¹ et à partir de 10 mmol.l⁻¹ chez le diabétique.

3. QUEL PATIENT EST SUSCEPTIBLE DE BÉNÉFICIER D'UN CONTRÔLE GLYCÉMIQUE STRICT PÉRI-OPÉRATOIRE ?

Si Griesdale et al [11] ont identifié les patients chirurgicaux de réanimation comme susceptibles de pouvoir bénéficier d'un contrôle glycémique strict, il est licite de tenter d'identifier quel type de chirurgie est le plus à même de bénéficier d'une telle stratégie. Il est clair que c'est en chirurgie cardiaque et chez le patient diabétique que la plupart des études se révèlent favorables à un contrôle glycémique péri-opératoire [1, 12, 14]. Néanmoins, des études plus récentes semblent démontrer un intérêt du contrôle glycémique péri-opératoire en chirurgie vasculaire majeure [21] et en neurochirurgie [28]. En peropératoire, un contrôle glycémique strict pourrait être, quant à lui, à l'origine d'une surmortalité neurologique [9]. Des études randomisées à large effectif restent ainsi nécessaires pour identifier la cible glycémique la plus appropriée à chaque type de patient.

4. LA MÉTHODE DE MESURE DE LA GLYCÉMIE PEUT-ELLE INFLUENCER LA QUALITÉ DU CONTRÔLE GLYCÉMIQUE ?

Bien que le mécanisme responsable de la surmortalité rapporté dans les études menées sur le contrôle glycémique strict n'a pu être identifié, il est intéressant de constater que l'hypoglycémie était toujours statistiquement associée à cette surmortalité (risque relatif de 2 à 3,3 selon les études) [29]. La mesure de la glycémie capillaire surestime la glycémie et peut être à l'origine d'une administration abusive d'insuline et donc d'hypoglycémie. La précision des

méthodes de mesure de la glycémie semble donc être un facteur important. Les nouveaux glucomètres fournissent des valeurs de glycémie plasmatique qui sont physiologiquement plus élevées que les valeurs de glycémie sur sang total. Ainsi, il est classiquement recommandé d'affecter les glycémies cibles d'un facteur correcteur lorsque les mesures de glycémie se font par glucomètres capillaires. Cette recommandation n'est que rarement appliquée. Des études cliniques ont souligné la relative précision des mesures de la glycémie par le biais d'un glucomètre capillaire chez des patients de réanimation [30]. Les valeurs extrêmes de pression partielles en oxygène perturbent certaines méthodes de mesure de la glycémie telle que la glucose-oxydase qui fait intervenir l'oxygène dans sa réaction catalytique. Les dernières générations de glucomètres, utilisant la méthode photométrique, semblent être moins sujettes à de telles perturbations. A l'inverse, les glucomètres à glucose-déshydrogénase ne sont pas influencés par l'oxygène. Au cours de la période péri-opératoire, les patients sont volontiers anémiques. Des études rapportent que les performances de mesures des glucomètres capillaires peuvent être influencées par le taux d'hématocrite. Enfin, l'hypotension, l'hypothermie et les variations de pH peuvent également perturber les performances des techniques de mesure de glycémie capillaire. Comme nous venons de le voir, les méthodes de mesure de la glycémie peuvent très aisément être mises en défaut au cours de la période péri-opératoire ce qui peut aboutir à une variabilité accrue de la glycémie et/ou à des épisodes d'hypoglycémie, deux effets potentiellement délétères du contrôle glycémique. La mesure de la glycémie interstitielle par les nouvelles méthodes de microdialyse pourrait fournir de précieux renseignements et permettre un monitoring en temps réel plus précis. A ce sujet, une étude multicentrique française en cours de réalisation (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00878891>), menée chez le patient de chirurgie cardiaque et utilisant la nouvelle génération de moniteur (Glucoday®) a pour objectif principal d'évaluer la qualité du contrôle glycémique strict postopératoire en étudiant le temps passé dans l'intervalle de 80 à 110 mg.dl⁻¹ au cours des 48 premières heures postopératoires. Ainsi, les futures études cliniques désirant s'intéresser à l'impact du contrôle glycémique strict devront impérativement prendre en compte ce point méthodologique qui est trop rarement détaillé ou à peine abordé dans les études récemment publiées sur le sujet.

5. QUELS PROTOCOLES D'INSULINOTHÉRAPIE CHOISIR ?

De nombreux protocoles d'insulinothérapie sont disponibles dans la littérature. Leur complexité dépend du nombre de variables d'entrée que l'on souhaite intégrer dans l'algorithme. Le recours à un logiciel informatique permet d'inclure un nombre très important de variables d'entrée et ainsi de prétendre à un objectif de glycémie plus rapide, plus stable et volontiers moins sujet à l'hypoglycémie [31]. A notre connaissance, il n'existe pas d'étude à large effectif dans la littérature permettant d'évaluer l'impact sur la morbi-mortalité d'un contrôle glycémique strict selon un algorithme informatisé. Il est néanmoins licite de penser qu'un tel protocole pourrait exposer le patient à un moindre risque d'hypoglycémie et relancer la controverse sur le contrôle glycémique strict péri-opératoire. Une étude sur l'impact de l'utilisation d'un logiciel d'aide au contrôle glycémique strict (CGAO) sur le pronostic des patients de réanimation, l'étude CGAO-REA, devrait bientôt voir le jour et permettra de répondre à cette question d'une grande importance.

CONCLUSION

Le stress chirurgical est responsable d'un état d'insulino-résistance qui se traduit biologiquement par une augmentation péri-opératoire de la glycémie. Cette dernière, plus qu'un simple stigmate de stress, semble avoir des effets délétères à court terme qui justifient son contrôle péri-opératoire. L'insulino-résistance, mécanisme sous-jacent de l'hyperglycémie de stress, peut être modulée par des mesures simples et efficaces (la réduction du jeun préopératoire ou encore la réhabilitation précoce...) qui permettront un meilleur contrôle glycémique péri-opératoire. L'apport d'insuline exogène permet de corriger les anomalies métaboliques de l'insulino-résistance péri-opératoire et donc l'hyperglycémie. L'étude NICE-SUGAR a tout récemment relancé la controverse autour du contrôle glycémique péri-opératoire. Elle a également soulevé un certain nombre d'interrogations qui justifient la réalisation de nouvelles études cliniques. Ces dernières, à la différence de la plupart des études antérieures, devront impérativement prendre en compte un certain nombre de points méthodologiques comme les modalités de mesure de glycémie et leur précision, la population de patients étudiée, la variabilité des valeurs de glycémies ou encore l'apport nutritionnel des patients inclus. Les résultats de l'étude NICE-SUGAR ne doivent en aucun cas aboutir à l'abandon total du contrôle glycémique péri-opératoire. Ainsi, à ce jour, il semble licite de contrôler la glycémie afin de ne pas dépasser la valeur péri-opératoire de 180 mg.dl⁻¹ sans pour autant pouvoir définir une valeur seuil adaptée à chaque patient [9]. Les objectifs de glycémie à atteindre devront de toutes les façons être adaptés aux ressources humaines disponibles et à l'expérience de l'équipe soignante. La méthode de mesure est un point méthodologique capital. La mesure capillaire par le glucomètre est considérablement moins précise que la mesure artérielle au gaz du sang ou au laboratoire. Cette dernière devra être privilégiée au moindre doute. Le risque d'hypoglycémie auquel expose de telles anomalies de mesure, associée à un risque accru de variabilité de la glycémie (connue pour ses effets délétères) pourrait contribuer à accentuer la mortalité dans le groupe de patients ayant bénéficié d'un contrôle strict de la glycémie. Des méthodes de mesures et des moyens d'administration d'insuline plus sophistiqués incluant par exemple des modèles informatiques devraient permettre de limiter ce risque.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345:1359-67.
- [2] ACE-ADA Task Force on inpatient diabetes. American college of Endocrinology and American diabetes Association consensus statement on inpatient diabetes and glycemic control. *Diabetes Care* 2006;29:1955-62.
- [3] Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S, 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.
- [4] Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008;358:125-39.
- [5] Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006;354:449-61.
- [6] The ADVANCE collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
- [7] NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360:1346-9.

- [8] Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care* 2009; 32:1119-31.
- [9] Recommandations formalisées d'experts SFAR/SRLF « Contrôle de la glycémie en réanimation et en anesthésie ». *Ann Fr Anesth Réanim* 2009 ; 28 :410-5.
- [10] Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycaemia. *Lancet* 2009; 373:1798-807.
- [11] Griesdale DEG, de Souza RJ, van Dam RM, et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: A meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ* 2009;180:821-7.
- [12] Lazar HL, Chipkin SR, Fitzgerald CA, et al. Tight glycemic control in diabetic coronary artery bypass graft patients improves perioperative outcomes and decreases recurrent ischemic events. *Circulation* 2004; 109:1497-502.
- [13] Furnary AP, Wu Y, Bookin SO. Effect of hyperglycemia and continuous intravenous insulin infusions on outcomes of cardiac surgical procedures: The Portland Diabetic Projec. *Endocr Pract* 2004;10(suppl)2:21-33.
- [14] Lazar HL, McDonnell M, Chipkin SR, et al. the society of thoracic surgeons practice guideline series: Blood glucose management during adult cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2009;87:663-9.
- [15] Bagry HS, Raghavendran S, Carli F, Phil M. Metabolic syndrome and insulin resistance. Perioperative considerations. *Anesthesiology* 2008; 108:506-23.
- [16] Ouattara A, Lecomte P, Le Manach Y, et al. Poor intraoperative blood glucose control is associated with a worsened hospital outcome after cardiac surgery in diabetic patients. *Anesthesiology* 2005;103:687-94.
- [17] Ouattara A. Glycemic control during the perioperative period. *Ann Fr Anesth Réanim* 2009; 28:e217-9.
- [18] Avramoglu RK, Basciano H, Adeli K. Lipid and lipoprotein dysregulation in insulin resistant states. *Clinica Chimica Acta* 2006; 368:1-19.
- [19] Nygren JO, Thorell A, Soop M, Efendic S, Brismar K, Karpe F, Nair KS, Ljungqvist O. Perioperative insulin and glucose infusion maintains normal insulin sensitivity after surgery. *Am J Physiol* 1998 ; 275 : E140-8.
- [20] Doenst T, Wijeyesundera D, Karkouti K, Zechner C, Maganti M, Rao V, Borger MA. Hyperglycemia during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for mortality in patients undergoing cardiac surgery *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:1144.
- [21] Subramaniam B, Panzica PJ, Novack V, et al. Continuous perioperative insulin infusion decreases major cardiovascular events in patients undergoing vascular surgery: a prospective, randomized trial. *Anesthesiology* 2009;110:970-7.
- [22] Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD, et al. Intensive intraoperative insulin therapy versus conventional glucose management during cardiac surgery. *Ann Intern Med* 2007; 146:233-43.
- [23] Butterworth J, Wagenknecht LE, Legault C, Zaccaro DJ, Kon ND, Hammon JW, Rogers At, Troost BT, Stump DA, Furberg CD, Coker LH. Attempted control of hyperglycemia during cardiopulmonary bypass fails to improve neurologic or neurobehavioral outcomes in patients without diabetes mellitus undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130:1319-25 .
- [24] Van den berghe G, Wouters PJ, Bouillon R, et al. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med* 2003; 31:359-66.
- [25] Finney SJ, Zekveld C, Elia A, Evans TW. Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA* 2003;290 :2041-7.
- [26] Egi M, Bellomo R, Stachowski E, et al. Blood glucose concentration and outcome of critical illness: the impact of diabetes. *Crit Care Med* 2008; 36:2249-55.
- [27] Krinsley JS. Glycemic control, diabetic status, and mortality in a heterogeneous population of critically ill patients before and during the era of intensive glycemic management:six and one-half years experience at a university-affiliated community hospital. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2006;18:317-25.
- [28] Bilotta F, Spinelli A, Giovannini F, et al. The effect of intensive insulin therapy on infection rate, vasospasm, neurologic outcome, and mortality in neurointensive care unit after intracranial aneurysm clipping in patients with acute subarachnoid hemorrhage: a randomized prospective pilot trial. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2007;19:156-60.
- [29] Preiser JC. NICE-SUGAR: the end of a sweet dream? *Critical Care* 2009;13:143.
- [30] Critchell CD, Savarese V, Callahan A, et al. Accuracy of bedside capillary blood glucose measurements in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2007; 33:2079-84.
- [31] Davidson PC, Steed RD, Bode BW. A computer-directed intravenous insulin system shown to be safe, simple in 120 618 hours of operation. *Diabetes Care* 2005;28:2418-23.