

Kritik Hastalığa Bağlı Hiperglisemi ve İnsülin Direnci: Patofizyolojideki Son Gelişmeler ve Klinik Yaklaşım

Fatih TANRIVERDİ*, Ramazan COŞKUN**, Muhammet GÜVEN**

* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı,

** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yoğun Bakım Bilim Dalı, KAYSERİ

Hyperglycemia and Insulin Resistance Due to Critical Illness: Recent Advances in Pathophysiology and Clinical Management

Key Words: *Insulin resistance, Critical illness, Stress, Hyperglycemia, Intensive insulin treatment.*

Anahtar Kelimeler: *İnsülin direnci, Kritik hastalık, Stres, Hiperglisemi, İnsülin tedavisi.*

İnsülin direnci ve hiperglisemi son yıllarda kritik hastalığa bağlı bir sekel olarak tanımlanmaya başlanmıştır. Bu durum diyabet hikayesi olmayan hastalar için de geçerlidir^[1,2]. Her ne kadar moleküler mekanizması tam anlaşılmasa da glikoz metabolizmasındaki değişikliklerin kritik hastalığa bağlı strese adaptif metabolik cevaba sekonder oluştuğu düşünülmektedir. Hiperglisemi yara iyileşmesinde gecikmeye, infeksiyon sıklığında artışa ve mortalitede artışa neden olmaktadır^[3]. Son yıllarda yapılan çeşitli klinik çalışmalar göstermiştir ki; travma, travmatik beyin hasarı, inme ve miyokard infarktüsü sonrası görülen hiperglisemi kötü prognoz ile ilişkilidir^[4-7]. Ek olarak yoğun insülin tedavisinin kritik hastada morbidite ve mortaliteyi azalttığına gösterilmesi

bu konuyu klinisyenlerin daha fazla bilmesi ve önem vermesi gerektiğinin açık bir kanıtıdır^[1,8]. Bu derleme yazısında strese maruz kalmış olan kritik hastada hipergliseminin patofizyolojisindeki ve hiperglisemiye klinik yaklaşımdaki son gelişmeleri özetleyeceğiz.

KRİTİK HASTALIKTA HİPERGLİSEMİNİN PATOFİZYOLOJİSİ

Stres ve Hiperglisemi Gelişimi

Hastalarda pankreatit, siroz, ileri yaş, obezite ve diyabet hikayesi olması kritik hastalıkta hiperglisemi riskini artırır. Ayrıca yoğun bakım hastalarında sıkça kullanılan kortikosteroidler, semptomimetikler, dekstrozu infüzyonu ve total parenteral nütrisyona bağlı iyatrojenik hiperglisemi bilinen durumlardır^[9]. Bahsedilen

Yazışma Adresi: *Yrd. Doç. Dr. Fatih TANRIVERDİ*

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, KAYSERİ
e-mail: fatihtan@erciyes.edu.tr

Makalenin Geliş Tarihi: 09.07.2007

Makalenin Kabul Tarihi: 16.07.2007

durumların olmadığı ve sadece kritik hastalığa bağlı hipergliseminin nedenleri ve oluşum mekanizmaları halen tam anlaşılamamıştır.

Hayatı tehdit eden durumları ve ağır hastalıkları bir stres faktörü olarak algılayan vücudumuz, bu durumlara adaptasyon için çeşitli hormonal ve metabolik cevaplar verir^[10]. Son yıllarda kritik hastalıktaki hipergliseminin açıklaması olarak, stres durumu hormonal ve metabolik adaptif cevabın bir ürünü olduğu öne sürülmektedir^[8]. Bilindiği gibi herhangi bir nedene bağlı strese cevap olarak başta artmış hipotalamo-pitüiter-adrenal aks (HPA aks) aktivitesi olmak üzere çeşitli hormonlar ve sitokinler salgılanır (Tablo 1). Vücuttaki bu değişikliklerin amacı vücudu alarm durumuna geçirmek ve mevcut patolojik değişiklikleri dengelemeye çalışmaktır. Ancak adaptasyon dediğimiz bu faydalı olayın bir de faturası vardır^[10]. Yani bu adaptif değişiklikler sonucu oluşan ürünler zararlı olmaya başlar ki bunun en çarpıcı örneği kritik hastalığa bağlı hiperglisemidir.

Stres sırasında adrenal bezden kortizol salgısının artışı ön hipofizden kortikotropin (ACTH) salgısının artmasına bağlıdır. ACTH ise kortikotropi salıncı hormon, sitokinler ve noradrenerjik sistemin etkisiyle uyarılır^[11]. Artmış olan kortizol karbonhidrat, lipid ve yağ metabolizmasında, hayati organlar için en önemli yakıt olan glikoz düzeyini artırmak üzere, değişiklikler yapar. Kortizol temel olarak karaciğerde aktive ettiği glikoneogenez yo-

luyla plazma glikoz düzeyini artırır^[12] (Tablo 1). Glikoneogenez sırasında alanin, laktat ve gliserol gibi nonkarbonhidrat substrat moleküller glikoza çevrilir. Kortizolün stres sırasında bir diğer bilinen etkisi de protein yıkımıdır ki, bunun sonucu olarak ortaya çıkan başta alanin olmak üzere çeşitli substratlar glukoneogenez yoluyla glikoza çevrilir.

Epinefrin, norepinefrin ve glukagon gibi diğer kontregülatuar hormonlar da stres durumunda salgılanır ve adaptasyonda önemli rol oynarlar. Bu hormonların artışı sonucu oluşan metabolik değişiklikler Tablo 1'de özetlenmiştir. Burada önemle vurgulamak istediğimiz nokta, epinefrin ve norepinefrinin başlıca karaciğer ve iskelet kasından glikojenoliz (depolanmış glikojenin yıkımı) yoluyla erken dönemde hiperglisemiye neden olduğudur^[13].

Stres durumunda salgılanan hormonlar kritik hastalıktaki hiperglisemiye katkıda bulunmakla birlikte hiperglisemi patofizyolojisini tek başına açıklayamamaktadır. Farklı kritik hastalık nedenlerine bağlı gelişen hiperglisemiye stres hormonlarının katkısı konusunda yeterli sayıda hastada yapılmış klinik kanıtlara ihtiyaç vardır.

İnsülin Direnci

Son yıllarda kritik hastalıkta insülin direncinin tahmin edildiğinden daha sık olduğu anlaşılmaya başlanmıştır. İnsülin direncinde görülen metabolik değişiklikler şu şekilde özetlenebilir; hiperglisemi, artmış lipoliz ve protein katabolizması gibi insülin eksikliğindeki metabolik durum olmasına rağmen artmış plazma insülin düzeyi (hiperinsülinemi) bulunmaktadır^[14]. Ağır hastalıkta hiperinsülinemiye rağmen insülin direnci olmasından dolayı hepatik glikoneogenez baskılanamamakta ve böylelikle hiperglisemi hastalık süresince devam etmektedir. Ancak hiperglisemiden stres hormonlarına ve insülin cevapsızlığına bağlı artmış glikoz yapımı kadar, periferik dokudaki insülin direnci sonucu glikoz kullanımındaki bozukluk da sorumludur.

Periferik insülin direncinin mekanizmasının büyük oranda insülin reseptöründeki değişikliklerle ilişkili olduğu düşünülmektedir^[8,15]. İnsülin reseptöründeki değişiklikler ya reseptör ekspresyonunda bir bozulmayı, ya da hücre içine glikoz alımındaki (glikoz uptake) sinyal yo-

Tablo 1. Stres durumunda hormonların glikoz ve lipid metabolizması üzerindeki etkileri.

Epinefrin	Glikoneogenezde artış Glikojenolizde artış Lipolizde artış İnsülin direnci
Norepinefrin	Glikoneogenezde artış Glikojenolizde artış Lipolizde artış İnsülin direnci
Kortizol	Glikoneogenezde artış
Glukagon	Glikoneogenezde artış Glikojenolizde artış
TNF- α	İnsülin direnci

TNF- α : Tümör nekrozis faktör-alfa.

lağında bir patolojiyi içermektedir. Ek olarak iskelet kası, kalp kası ve adipoz dokuda insüline bağımlı glikoz transportundan sorumlu glikoz transporter-4 (GLUT-4) izoformundaki defektler de insülin direncinden sorumludur^[16]. İnsülin reseptörüne bağlandıktan sonra tirozin kinaz aktivitesi ile sinyal proteinleri uyarılır. Sinyal proteinlerinden insülin reseptör substrat-1 (IRS-1) insülinin metabolik etkilerinden sorumlu molekülleri aktive eder ve ilk olarak fosfotidlinositol-3-kinaz (PI-3-kinaz) aktivasyonunu gerçekleştirir. PI-3-kinazın en önemli görevi intraselüler kompartmandan hücre zarına GLUT-4 translokasyonunu sağlamak ve bu sayede hücre içi glikoz alımını artırmaktır. Sonuçta periferik dokuda insülin GLUT-4 aracılığıyla glikozun hücre içine alınıp kullanılmasını sağlar^[17]. Epinefrinin, insülinin reseptöre bağlanmasını, GLUT-4 translokasyonunu ve IRS-1 aktivitelerini inhibe ederek periferik insülin direncine neden olduğu gösterilmiştir^[18].

Kritik hastalıkta interlökin (IL)-1, IL-6 ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) gibi çeşitli mekanizmalarla hiperglisemik etkiye neden olan proinflamatuvar sitokinlerin düzeyleri belirgin olarak artar. IL-6'nın CRH ve ACTH salınımına neden olduğu ve nöroendokrin sistem ve sitokinlerin arasındaki ilişki uzun süredir bilinmektedir^[19]. Ayrıca TNF- α 'nın stres hormonlarından kortizol, epinefrin, norepinefrin ve glukagon düzeylerini artırdığı da gösterilmiştir^[20]. O halde proinflamatuvar sitokinlerin hiperglisemi mekanizmalarından birisi de stres hormonları üzerinden glikoz metabolizmasındaki değişikliklerdir. Ancak TNF- α 'nın insülin reseptörü ve sinyal yolağı aracılığıyla özellikle periferik insülin direncine de yol açtığı gösterilmiştir (Tablo 1). TNF- α bu etkiyi PI-3-kinaz ve tirozin kinaz fosforilizasyonunu inhibe ederek yapmaktadır. Böylelikle periferik dokularda glikoz kullanımı ve glikojen sentezi bozulur^[21]. Periferik insülin direncinin oluşum mekanizmaları ve patofizyolojisi konusunda halen moleküler düzeydeki bilgilerimiz yeterli değildir ve bu konuda çalışmalar sürmektedir^[15]. Yeni aday moleküllerin bulunması sadece fizyolojiyi anlamak için değil ileride yeni tedavi hedefleri belirleyebilmek için önemlidir.

Sonuç olarak; artmış stres hormonları ve aktive olmuş HPA aksı, artmış sitokin düzeyleri ve periferik insülin direncinin ortak etkile-

riyle kritik hastalıkta hiperglisemi görülmektedir. Adaptif mekanizma olan bu durum, kontrolsüz hipergliseminin hücrel ve metabolik düzeyde yaptığı istenmeyen etkilerden dolayı zamanla zararlı hale gelmekte ve kritik hastalığın seyrini kötü yönde etkilemektedir. Deneysel çalışmalar göstermiştir ki, insülin direnci ve hiperglisemi mitokondri hasarına, hücrelerde oksidatif strese bağlı hasara, endotel hasarına ve kardiyak potasyum kanal disfonksiyonuna neden olmaktadır. İnsülin verilerek hipergliseminin düzeltilmesinin immün fonksiyonu ve hücre hasarını düzelttiği deneysel olarak gösterilmiştir^[15,16]. Ancak bu konudaki klinik çalışmalar ve kanıtlar son yıllarda şekillenmeye başlamıştır ve bir sonraki başlık altında özetlenecektir.

KRİTİK HASTALIKTA GELİŞEN HİPERGLİSEMİYE KLİNİK YAKLAŞIM

Kritik hastalıktaki hiperglisemi ile ilgili uzun süredir yapılan deneysel çalışmalara rağmen hipergliseminin ve yoğun insülin tedavisinin etkileriyle ilgili klinik kanıtlar ancak son beş-altı yılda ortaya çıkmaya başlamıştır.

Bu konudaki ilk ve en kapsamlı çalışma 2001 yılında Van den Berghe ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Cerrahi yoğun bakım ünitesinde izlenen toplam 1548 kritik hastanın alındığı çalışmada, hastalar hiperglisemi tedavisi açısından iki gruba randomize edilmişlerdir. İlk grup yoğun insülin tedavisi ile tedavi edilmiş, yani kan şekeri (KŞ) 80-110 mg/dL arasında tutulmuştur. İkinci gruba ise konvansiyonel insülin tedavisi uygulanmış, yani KŞ 215 mg/dL'nin üzerinde olunca insülin infüzyonu başlatılmış ve KŞ 180-200 mg/dL aralığında tutulmuştur. Bu çalışma açıkça göstermiştir ki yoğun insülin tedavisi alan kritik hastalarda konvansiyonel tedavi alanlara göre mortalite %8'den %4.6'ya anlamlı olarak azalmıştır. Mortalitesi en çok azalan kritik hasta grubu ise dokümanite edilmiş bir septik odağı olan multipl organ yetmezlikli hastalar olarak rapor edilmiştir. Mortalitedeki azalmaya ek olarak yoğun insülin tedavisi alan grupta infeksiyon sıklığı, diyaliz gerektiren akut böbrek yetmezliği, kan transfüzyon sıklığı ve mekanik ventilasyon süresi belirgin olarak azalmıştır^[1].

Yakın zamanda Krinsley ve arkadaşları tarafından, iç hastalıkları ve cerrahi yoğun bakım ünitelerindeki 800 kritik hastanın dahil

edildiği tek merkezli bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada, daha geniş bir KŞ aralığı kullanılarak Van den Berghe ve arkadaşları tarafından ortaya atılan, kritik hastalarda sıkı glikoz kontrolünün gerekliliği araştırılmıştır^[22]. Çalışmada kullandıkları protokolle KŞ'nin 140 mg/dL'nin altında tutulması planlanmış ve ardışık olarak iki kez KŞ 200 mg/dL'nin üzerinde ölçüldüğünde insülin infüzyonu başlanmıştır. Bu çalışma açıkça göstermiştir ki, insülin tedavisi protokolünün uygulandığı periyotta mortalite %29.3 oranında azalmıştır. Mortalitede en çok azalma da septik şok (%44.9), nörolojik (%59.5) ve cerrahi (%48.8) patolojisi olan hastalarda saptanmıştır. Krisley ve arkadaşlarının çalışmasında da bir önceki çalışmada olduğu gibi yoğun insülin tedavisi sonrasında böbrek yetmezliği gelişimi, transfüzyon sayısı, yoğun bakımdaki kalış süresi belirgin olarak azalmıştır^[22]. Özellikle son çalışmadaki pozitif sonuçlardan sonra, şu an birçok kritik hastada KŞ üst limiti 140 mg/dL olarak kabul edilmektedir. Ancak bu değer hala tartışma konusudur. Çünkü Van den Berghe ve arkadaşlarının çalışmasında mortalite azalması KŞ 80-110 mg/dL aralığı iken gösterilmiştir^[1]. Bu konuda farklı merkezler tarafından doğrulanmış bilgiye ihtiyaç var gibi gözükmektedir. Literatürde cevabı aranan diğer bir soru da, yukarıdaki çalışmalardaki güzel sonuçların sadece normoglisemiye mi bağlı olduğu yoksa insülinin de etkisinin

olup olmadığıdır. Hansen ve arkadaşları 451 hastadan oluşan ve beş günden fazla yoğun bakım tedavisi gerektiren hastalarda bir çalışma dizayn etmişler ve bu çalışmada insülin tedavisinin antiinflamatuvar etkilerini araştırmışlardır. Bu çalışmada yoğun insülin tedavisi alanlarda insülinin normoglisemiden bağımsız olarak antiinflamatuvar (lökopeni ve lökositöz süresi, C-reaktif protein düzeyi ve mannoz bağlayan lektin düzeyleri azalmış) etkisinin olduğu açıkça gösterilmiştir^[23].

Günümüzde artık kritik hastalıkta hipergliseminin yoğun insülin tedavisiyle düzeltilmesinin faydalı olduğu konusunda ortak görüş hakim olmaya başlamıştır. Ancak klinik yaklaşımın nasıl olacağı, KŞ üst sınırının ne olacağı ve insülin infüzyon şeması hakkında halen netlik yoktur. Van den Berge ve arkadaşları 2003 yılında kritik hastalıktaki hiperglisemiye yaklaşımı özetleyen ve insülin doz ayarlanmasını gösteren bir protokol önermişlerdir^[24]. Tablo 2'de gösterilen bu protokolle hedef KŞ düzeyi 80-110 mg/dL aralığı olarak belirlenmiş ve 220 mg/dL'nin üzerinde KŞ olan hastada 2-4 IU/saat hızında insülin infüzyonu ile başlanması önerilmiştir. Dellinger ve arkadaşlarının yayınladığı sepsise yaklaşım şemasında ise eldeki klinik kanıtlar göz önünde bulundurularak, hedef KŞ'nin sepsiste 150 mg/dL'nin olması gerektiği belirtilmiştir^[25]. Bizim bu konudaki

Tablo 2. Yoğun bakım ünitesinde kritik hastada görülen hiperglisemiye Van den Berge ve arkadaşları tarafından önerilen yaklaşım^[24]*

Kan şekeri takip zamanları	Kan şekeri düzeyi	İnsülin doz ayarlanması
Yoğun bakım ünitesine geldiği anda kan şekeri ölçülecek	> 220 mg/dL	2-4 IU/saat insülin başla
	220-110 mg/dL	1-2 IU/saat insülin başla
	< 110 mg/dL	4 saate bir kan şekeri takibi
Kan şekeri normal düzeye gelene kadar bir-iki saatte bir ölçüm yapılacak	> 140 mg/dL	
	110-140 mg/dL	
	Normal aralığa yaklaşmış	
Dört saatte bir ölçüm yapılacak	Normal aralığa yaklaşmış	
	Normal (80-110 mg/dL)	
	Hızla düşmekte	
	60-80 mg/dL	
	40-60 mg/dL	
	< 40 mg/dL	

* Bu şema enteral ve/veya parenteral beslenen hastalara göre dizayn edilmiştir. Kan şekeri ölçümleri dilüe edilmemiş arteriyel kandan yapılmış ve sürekli insülin infüzyonu (50 mL %0.9 serum fizyolojik içine 50 IU kristalize insülin) santral venöz kateterden yapılmıştır.

düşüncemiz ise, kritik hastaların KŞ'yi 140-150 mg/dL'nin altında tutacak şekilde her yoğun bakım ünitesinin kendine özgü bir insülin infüzyon şemasının gerekli olduğudur. Çünkü hastaların insüline cevabı altta yatan kritik hastalık nedenine, hastanın kilosuna, aldığı ilaçlara ve hastalığının ağırlığına göre değişebilir. Bu nedenle KŞ'nin belirli bir aralıkta tutmak için gerekli insülin dozunun standardize edilmesi ve genelleme yapılması pek gerçekçi bir yaklaşım değildir. Farklı nedenlere bağlı kritik hastalıklarda hiperglisemi mekanizmalarının ve insülin tedavi şeklinin ve etkilerinin araştırıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Van den Berge ve arkadaşları 2006 yılında 1200 medikal yoğun bakım hastalarında yoğun insülin tedavisiyle ilgili prospektif bir çalışma yayınlamışlardır. Bu çalışmada, sonuçlar 2001 yılında yayınlanan cerrahi hastalarında olduğu kadar net çıkmamıştır. Düşük KŞ ile hastane mortalitesinde azalma, yoğun bakımda üç günden daha uzun süre kalan hasta grubunda görülürken üç günden daha kısa süreli yoğun bakımda yatan hastalarda mortalite oranında artma eğilimi saptanmıştır^[26]. Bu üç günlük dönemin insülin tedavisi başlanmadan önceki potansiyel gecikme zamanı olduğu iddia edilmektedir^[27]. Medikal yoğun bakım hastalarında yoğun insülin tedavisiyle hedeflenen KŞ seviyesini sürdürmek hipoglisemik olay sıklığındaki artıştan dolayı daha zordur. Ayrıca bu hastalarda altta yatan hastalıkların (malignansiler, kalp yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi) mortaliteye katkısından dolayı KŞ regülasyonunun potansiyel faydası daha az olabilir.

Prospektif, randomize, kontrollü, çok merkezli Glucontrol çalışması (yaklaşık 3000 cerrahi-medikal hastanın alınması planlanan)'nda iki insülin tedavi rejiminin karşılaştırılması planlanmıştır. İlk grupta KŞ seviyesi hedefi 80-110 mg/dL iken ikinci grupta bu seviye 140-180 mg/dL olarak planlanmıştır. İlk interim analizlerden sonra güvenlik komitesi ilk grupta hayatı tehdit eden sık hipoglisemi olaylarının olması nedeniyle hasta alımını durdurmuştur^[28]. Tüm sonuçların yayınlanması beklenmektedir.

Başka birçok merkezli, açık uçlu, randomize, kontrollü çalışma olan NICE-SUGAR çalışmasında da cerrahi-medikal yoğun bakım has-

taalarında iki farklı insülin rejimi karşılaştırılmaktadır. Birinci rejim ile KŞ seviyesinin 81-108 mg/dL arasında, ikinci grupta ise 144-180 mg/dL arasında tutulması planlanmıştır. Yaklaşık 6000 hastanın alınması planlanan çalışmanın ilk analizlerinde medikal hasta grubunda ilk grupta hipoglisemi sıklığında artma tespit edilmiş ve bunun yanında mortaliteye olumlu bir katkı sağlamadığı görülmüştür^[29]. Çalışmanın bu yıl bitirilmesi planlanmaktadır.

Sonuç olarak, hem deneysel hem de klinik çalışmalar göstermektedir ki, hiperglisemi ve insülin direnci kritik hastalık sonucu gelişebilen ve hastaların prognozunu kötü yönde etkileyen klinik antitelerdir. Ancak hiperglisemi oluşumunun moleküler mekanizmaları ve hiperglisemiye klinik yaklaşım konusunda halen cevaplanması gereken birçok soru mevcuttur.

KAYNAKLAR

1. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67.
2. Mizock BA. Alterations in fuel metabolism in critical illness: Hyperglycaemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2001;15:533-51.
3. Guvener M, Pasaoglu I, Demircin M, Oc M. Perioperative hyperglycemia is a strong correlate of postoperative infection in type II diabetic patients after coronary artery bypass grafting. *Endocr J* 2002;49:531-7.
4. Laird AM, Miller PR, Kilgo PD, Meredith JW, Chang MC. Relationship of early hyperglycemia to mortality in trauma patients. *J Trauma* 2004;56:1058-62.
5. Jeremitsky E, Omert LA, Dunham CM, Wilberger J, Rodriguez A. The impact of hyperglycemia on patients with severe brain injury. *J Trauma* 2005;58:47-50.
6. Kagansky N, Levy S, Knobler H. The role of hyperglycemia in acute stroke. *Arch Neurol* 2001;58:1209-12.
7. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: A systematic overview. *Lancet* 2000;355:773-8.
8. Gearhart MM, Parbhoo SK. Hyperglycemia in the critically ill patient. *AACN Clin Issues* 2006; 17:50-5.
9. Rosmarin DK, Wardlaw GM, Mirtallo J. Hyperglycemia associated with high, continuous infusion rates of total parenteral nutrition dextrose. *Nutr Clin Pract* 1996;11:151-6.

10. Tanriverdi F, Karaca Z, Unluhizarci K, Kelestimur F. The hypothalamo-pituitary-adrenal axis in chronic fatigue syndrome and fibromyalgia syndrome. *Stress* 2007;10:13-25.
11. Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med* 1995;332:1351-62.
12. Khani S, Tayek JA. Cortisol increases gluconeogenesis in humans: Its role in the metabolic syndrome. *Clin Sci (Lond)* 2001;101:739-47.
13. Watt MJ, Howlett KF, Febbraio MA, Spriet LL, Hargreaves M. Adrenaline increases skeletal muscle glycogenolysis, pyruvate dehydrogenase activation and carbohydrate oxidation during moderate exercise in humans. *J Physiol* 2001;534:269-78.
14. Carlson GL. Insulin resistance in sepsis. *Br J Surg* 2003;90:259-60.
15. Andreelli F, Jacquier D, Troy S. Molecular aspects of insulin therapy in critically ill patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006;9:124-30.
16. Robinson LE, van Soeren MH. Insulin resistance and hyperglycemia in critical illness: Role of insulin in glycemic control. *AACN Clin Issues* 2004;15:45-62.
17. Pessin JE, Saltiel AR. Signaling pathways in insulin action: Molecular targets of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000;106:165-9.
18. Hunt DG, Ivy JL. Epinephrine inhibits insulin-stimulated muscle glucose transport. *J Appl Physiol* 2002;93:1638-43.
19. Mastorakos G, Chrousos GP, Weber JS. Recombinant interleukin-6 activates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1690-4.
20. Lang CH, Dobrescu C, Bagby GJ. Tumor necrosis factor impairs insulin action on peripheral glucose disposal and hepatic glucose output. *Endocrinology* 1992;130:43-52.
21. Del Aguila LF, Claffey KP, Kirwan JP. TNF-alpha impairs insulin signaling and insulin stimulation of glucose uptake in C2C12 muscle cells. *Am J Physiol* 1999;276:849-55.
22. Krinsley JS. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin Proc* 2004;79:992-1000.
23. Hansen TK, Thiel S, Wouters PJ, Christiansen JS, Van den Berghe G. Intensive insulin therapy exerts antiinflammatory effects in critically ill patients and counteracts the adverse effect of low mannose-binding lectin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1082-8.
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. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:858-73.
26. Van den Berghe G, Wilmar A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006;354:449-61.
27. Malhotra A. Intensive insulin in intensive care. *N Engl J Med* 2006;354:516-8.
28. Glucontrol Study: Comparing the Effects of Two Glucose Control Regimens by Insulin in Intensive Care Unit Patients. <http://www.clinicaltrials.gov/ct/gui/show/NCT00107601>.
29. Normoglycaemia in Intensive Care Evaluation and Survival Using Glucose Algorithm Regulation - NICE-SUGAR. <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00220987>.