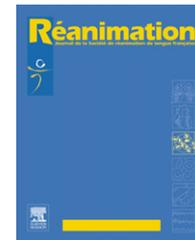




Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



journal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/REAURG/>



MISE AU POINT

Contrôle glycémique et états septiques

Glucose control and sepsis

J.-C. Preiser*, P. Devos

Service de soins intensifs généraux, CHU de Liège, université de Liège, domaine universitaire du Sart-Tilman, 4000 Liège, Belgique

Disponible sur Internet le 11 février 2008

MOTS CLÉS

Hyperglycémie ;
Hypoglycémie ;
Métabolisme
intermédiaire ;
Insuline ;
Insulinorésistance ;
Cytokines
pro-inflammatoires

KEYWORDS

Hyperglycaemia;
Hypoglycaemia;
Intermediate
metabolism;
Insulin;
Insulin resistance;
Pro-inflammatory
cytokines

Résumé La riposte septique à l'infection est intimement liée au métabolisme glucidique. L'hyperglycémie « de stress » liée à l'insulinorésistance, systématiquement observée en situation septique, étaient considérées jusqu'ici comme un mécanisme adaptatif. L'accroissement du risque infectieux par l'hyperglycémie, les modifications du métabolisme glucidique lors de la riposte septique, le risque accru d'hypoglycémie en situation de sepsis sévère, les effets hypoglycémisants et anti-inflammatoires de l'insuline et les effets pro-inflammatoires de l'hyperglycémie constituent la base du schéma physiopathologique discuté ici. En clinique, sur la base des données actuellement disponibles, une insulinothérapie intraveineuse instaurée lorsque la glycémie dépasse 1,5 g/l est recommandable.

© 2008 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary The septic response is tightly related to the carbohydrate metabolism. The "stress hyperglycaemia" linked with the resistance to insulin, systematically observed during sepsis, was considered as an adaptive mechanism. The increase of the infectious risk associated with hyperglycaemia, the alterations of the carbohydrate metabolism, the increased risk of hypoglycaemia, the metabolic and anti-inflammatory effects of insulin and the pro-inflammatory effects of hyperglycaemia are gathered within a physiopathological schema. Clinically, based on the currently available data, intravenous insulin therapy is recommended when blood glucose reaches the threshold of 1.5 g/l.

© 2008 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Introduction

Les travaux de Van den Berghe et al. [1,2], qui ont démontré des effets impressionnants de la restauration et du main-

tien de la « normoglycémie » (glycémie entre 0,8 et 1,1 g/l) par insulinothérapie intraveineuse intensive (*tight glucose control by intensive insulin therapy* ou TGCIT), ont au moins le mérite d'avoir attiré l'attention sur la riposte métabolique à l'agression. En particulier, la notion communément admise d'hyperglycémie de stress comme mécanisme adaptatif a été largement remise en question. En résumé, cette équipe a rapporté une diminution de 4% de la mortalité absolue dans une population de soins intensifs chirurgicaux

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : Jean-Charles.Preiser@chu.ulg.ac.be
(J.-C. Preiser).

[1]. Les effets bénéfiques de TGCIIIT ont été partiellement confirmés, toujours par la même équipe dans une population médicale de soins intensifs traitée par TGCIIIT, par rapport au traitement conventionnel appliqué dans ce centre, qui visait une glycémie entre 1,8 et 2,0 g/l [2].

Néanmoins, l'absence de confirmation de ces résultats par les études multicentriques contrôlées randomisées GLUCONTROL [3] et VISEP [4] a ouvert le champ à d'intenses discussions dans la communauté des réanimateurs et un moratoire sur l'application de l'insulinothérapie intensive a été récemment suggéré en attendant la publication des études multicentriques [5].

Avant d'aborder les données spécifiques au « sepsis » et aux états septiques, plusieurs notions sont dès à présent importantes à mentionner : tout d'abord l'intervention « TGCIIIT » comporte deux volets, l'un de correction de l'hyperglycémie, et l'autre d'administration de doses importantes d'insuline, laquelle exerce vraisemblablement une multitude d'effets indépendants du contrôle glycémique. Dans le cadre du sepsis, la restauration de la « normoglycémie » va prévenir les effets toxiques de l'hyperglycémie sur la fonction immunitaire et de défense anti-infectieuse, alors que l'insuline interférera avec la riposte inflammatoire au sens large. De manière schématique (Fig. 1), l'hyperglycémie favorise le développement d'infections (Étape 1), lesquelles seront à l'origine d'une riposte septique médiée par les cytokines pro-inflammatoires et les hormones contra-insuliniques, qui vont modifier le métabolisme intermédiaire (Étape 2). L'insulinothérapie intensive agira en amont (prévention de l'hyperglycémie, étape 3) et en aval (effet anti-inflammatoire, étape 4). De plus, des données récentes suggèrent que l'hyperglycémie elle-même peut accentuer la riposte septique (Étape 5). Nous aborderons successivement dans cet article les différentes étapes de ce schéma.

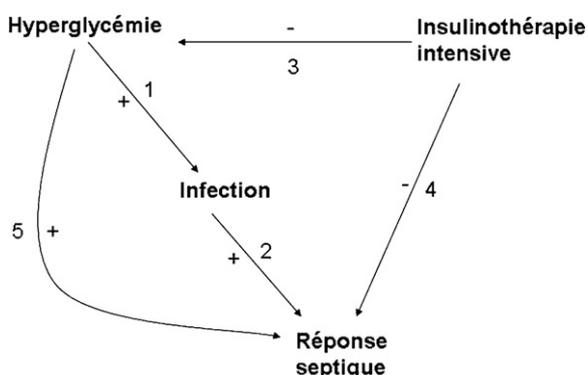


Figure 1 Représentation schématique des effets de l'hyperglycémie et de l'insulinothérapie au cours des états infectieux et septiques.

L'hyperglycémie favorise le développement d'infections (Étape 1), lesquelles seront à l'origine d'une riposte septique médiée notamment par les cytokines pro-inflammatoires et les hormones contra-insuliniques, qui vont notamment modifier le métabolisme intermédiaire du glucose (Étape 2). L'insulinothérapie intensive agira en amont (prévention de l'hyperglycémie, étape 3) et en aval (effet anti-inflammatoire, étape 4). L'hyperglycémie peut accentuer la riposte septique (Étape 5).

Étape 1 : effets de l'hyperglycémie sur le développement d'infections

La susceptibilité accrue à l'infection des patients diabétiques mal équilibrés est connue de longue date des diabétologues et des chirurgiens. Ce sujet a fait l'objet de multiples études cliniques et d'investigations de laboratoire depuis plusieurs décennies. Les mécanismes incriminés pour expliquer l'incidence accrue d'infections du site chirurgical sont multiples. Parmi les mécanismes les mieux étayés, on retiendra notamment des altérations fonctionnelles des neutrophiles et des monocytes, dont le chimiotactisme, la phagocytose, les propriétés d'adhérence, d'apoptose et la capacité de présentation des antigènes [6]. La glycosylation des protéines de la matrice du collagène peut mener à un retard de cicatrisation de la plaie chirurgicale, tout comme la microangiopathie liée à l'hyperglycémie peut favoriser une ischémie tissulaire, ces deux éléments pouvant favoriser l'infection locale [7]. Par ailleurs, la concentration locale en glucose, facteur favorisant de la pullulation microbienne est particulièrement accrue au niveau de tissus infectés, par exemple les poumons [8].

Sur le plan clinique, l'hyperglycémie représente un facteur de risque indépendant d'infection postopératoire en chirurgie cardiovasculaire, comme dans de multiples autres situations postagressives [9,10]. Lors d'un choc septique en particulier, Krinsley a pu montrer rétrospectivement que la mortalité était réduite depuis la mise en route d'une insulinothérapie intensive [11]. À Louvain, parmi les complications prévenues par la restauration de la normoglycémie, figure l'incidence de bactériémie, réduite de 7,8–4,2% dans la première étude [1]. De même, en reprenant les données des deux études de Louvain, Van Cromphaut et al. [12] ont pu montrer que le sous-groupe de 950 patients qui présentaient les critères diagnostiques de « sepsis » de Bone et al. [13] bénéficiaient de l'insulinothérapie intensive autant que les 1798 patients non septiques, à savoir une réduction absolue de mortalité de l'ordre de 3%. Mais cette dernière analyse est rétrospective et ne peut donc pas être considérée comme un élément décisif en faveur de l'insulinothérapie intensive chez le patient septique.

À l'inverse, l'étude multicentrique allemande VISEP [4], qui a inclus 488 patients septiques n'a pas confirmé cet effet bénéfique de la restauration de la normoglycémie. La relation inverse « glycémie moyenne–taux de survie » décrite par Van den Berghe et al. [1,2] n'a pas été retrouvée dans VISEP. Par ailleurs, la mise en route d'une insulinothérapie intensive chez le patient septique peut être particulièrement délicate dans la mesure où le risque d'hypoglycémie est majoré lors de la présence d'un sepsis [14]. L'hypoglycémie elle-même a été associée à un excès de mortalité dans l'étude GLUCONTROL [3] et dans une étude rétrospective publiée récemment par Krinsley et Grover [15]. À l'heure actuelle, les raisons du risque accru d'hypoglycémie chez le patient septique ne sont pas complètement élucidées, mais entrent vraisemblablement dans le cadre d'une défaillance multiparenchymateuse déclenchée par le sepsis. L'hypoglycémie du patient septique sous TGCIIIT pourrait résulter d'une dysfonction hépatique, rénale, surrénalienne ou tout simplement d'un défaut d'adaptation du

schéma d'insuline à la condition plus instable du patient [16].

Une autre notion clinique intéressante est la variabilité de la glycémie, mieux corrélée à la mortalité que la moyenne de la glycémie dans une étude australienne récente [17]. Nous avons récemment confirmé, dans une large population de 1323 sujets septiques que la variabilité du glucose, évaluée par trois méthodes différentes, représente un facteur de risque indépendant de mortalité [18].

En résumé, l'hyperglycémie sévère favorise la survenue d'infections via différents mécanismes, mais le risque d'hypoglycémie est particulièrement important lors d'une insulinothérapie intensive au cours du sepsis.

Étape 2 : riposte septique

La description des différents composants de cette étape dépasse largement le sujet du présent article de revue. Néanmoins, les effets de la riposte systémique « septique » déclenchée par l'infection sévère sur le métabolisme glucidique méritent d'être résumés ici. Le lecteur pourra se référer à une mise au point récente et détaillée en langue française pour plus d'informations [19].

Les médiateurs inflammatoires, en particulier l'interleukine-6 [20] activent le transport transmembranaire du glucose vers le cytoplasme via l'activation d'un transporteur spécifique GLUT-1 [21], résultant ainsi en une augmentation de la capture du glucose par les tissus insulinoindépendants. Parallèlement, l'entrée de glucose dans les tissus insulodépendants (muscle et tissu adipeux) est diminuée par la réduction de l'affinité des récepteurs à l'insuline [22]. Au total, le métabolisme global et le turnover du glucose sont très augmentés au niveau de l'organisme entier, alors que son métabolisme oxydatif n'est que modestement accru. L'accroissement du turnover glucidique est le facteur généralement invoqué pour expliquer l'hyperglycémie qui accompagne les situations de stress métabolique dont le sepsis [23]. La notion de diabète de type II, soit l'insulinorésistance induite par le stress a été longtemps considérée comme un mécanisme adaptatif, mais cette interprétation est largement remise en question à l'heure actuelle.

Étape 3 : effet préventif de l'insulinothérapie sur la toxicité induite par l'hyperglycémie

Nous allons aborder ici l'élément pratique fondamental de la glycémie optimale à atteindre. Malheureusement, il n'y a qu'assez peu de données disponibles sur les effets de l'insulinothérapie intensive chez des patients septiques spécifiquement. Par ailleurs, si la pertinence d'une approche différente selon la pathologie est appuyée par des données expérimentales, la faisabilité sur le terrain en est plus douteuse. Aussi, ce n'est pas parce qu'un patient est septique à l'admission qu'il le restera tout le long du séjour et inversement. Néanmoins, des données concernant la cible glycémique optimale, les effets de la variabilité de la glycémie et les effets délétères de l'hypoglycémie existent pour des populations générales de soins intensifs et pourraient être extrapolées avec prudence aux patients en état septique.

La réponse à la question de la glycémie optimale peut être déduite des données cliniques plutôt que des résultats expérimentaux. En effet, les effets néfastes cellulaires des concentrations élevées en glucose ont été observés en présence des niveaux largement plus élevés de glucose que ceux habituellement observés chez les patients. Sur la base des données des deux études de Louvain [1,2], une cible glycémique supérieure à 1,8 g/l ne peut plus être considérée comme acceptable. Cependant, la question de la gamme la plus sûre au-dessous de ce niveau est encore mal définie.

Les études rétrospectives [11,24,25] concordent à suggérer que des niveaux glycémiques inférieurs à 1,4–1,5 g/l sont associés à une amélioration de la survie. Une réponse plus précise viendra probablement de GLUCONTROL et de NICE-SUGAR, puisque ces études comparent des cibles glycémiques de 1,4–1,8 à la « normoglycémie » (0,8–1,1 g/l). D'après les résultats de GLUCONTROL déjà publiés sous forme d'abstract [3], la cible 1,4–1,8 g/l semble plus appropriée, puisque associée à une incidence quatre fois moindre d'hypoglycémie que dans le groupe insulinothérapie intensive, sans modification significative de la survie [3]. La majorité des cliniciens emploient actuellement cette cible intermédiaire [26] et les recommandations actuelles de la « Surviving Sepsis Campaign » proposent à juste titre un seuil de glycémie de 1,5 g/l avant de débiter une insulinothérapie intraveineuse [27].

Comme déjà abordé plus haut, la notion de variabilité de la glycémie peut revêtir une grande importance, particulièrement chez le patient septique. Une association entre variabilité des niveaux de glycémie, mauvais pronostic, et stress oxydant a déjà été rapportée chez le diabétique [28]. Ces données cliniques peuvent refléter les données expérimentales où les dégâts des cellules étaient les plus importants lors de fluctuations importantes de la concentration en glucose du milieu de culture [29,30]. La question de la variabilité de la glycémie n'a pas été analysée en tant que telle dans les études cliniques prospectives. Dans GLUCONTROL [3], nous avons observé une variabilité comparable entre les groupes expérimentaux (écart-types de glycémie identiques dans le groupe insulinothérapie intensive et libérale). En pratique, une stabilité glycémique maximale devrait sans doute être visée lors de l'élaboration de nouveaux algorithmes, en vue de prévenir les effets délétères d'une variabilité importante de la glycémie [30].

Étape 4 : effets anti-inflammatoires de l'insuline

Comme mentionné dans l'introduction, il est probablement capital de dissocier les effets de l'insuline en prévention de l'hyperglycémie (et sa toxicité associée) et les effets de l'insuline indépendants de la régulation glycémique, telles que ses propriétés anti-inflammatoires. Ce champ d'investigation a été abondamment étudié par les diabétologues, notamment dans le cadre de l'inflammation chronique associée à l'athérogenèse accélérée à l'origine des complications vasculaires du diabète. Dans le cadre de situations inflammatoires aiguës en général et du sepsis en particulier, les propriétés anti-inflammatoires de l'insuline sont moins connues. Une série de données assez récentes, principalement expérimentales, semblent tou-

tefois confirmer un effet inhibiteur de l'insuline sur la sécrétion de médiateurs inflammatoires en réponse à un stimulus septique et sur les mécanismes qu'ils déclenchent. Réciproquement, la résistance à l'insuline est considérée comme partie intégrante de la réponse inflammatoire [31].

Les effets anti-inflammatoires de l'insuline ont été confirmées dans plusieurs modèles animaux [32]. En particulier l'insuline prévient la sécrétion de TNF, d'interleukine-1 et d'interleukine-6 [33,34]. Plus récemment, il est apparu que les signaux déclenchés par les médiateurs inflammatoires sont également inhibés par l'insuline. Par exemple, l'insuline est capable de supprimer l'activation des facteurs de transcription nucléaires NF- κ B, AP-1 et EGR-1, inhibant ainsi la sécrétion de différentes classes d'enzymes, comme les métalloprotéinases et d'autres molécules jouant un rôle d'attraction des monocytes [35].

In vivo, la réduction de la sécrétion de médiateurs pro-inflammatoires par l'insuline a été confirmée chez le rat endotoxinémique [36] et chez l'enfant après un traumatisme par brûlure [37]. Chez le patient de soins intensifs, à Louvain, la décroissance des concentrations plasmatiques de C-réactive protéine et de *mannose-binding lectine*, un autre marqueur inflammatoire était plus rapide chez les patients sous insulinothérapie intensive que conventionnelle [38]. Même si l'ensemble de ces données tendent à confirmer les effets anti-inflammatoires de l'insuline chez le patient de soins intensifs, il faut bien avouer qu'à ce jour l'importance physiopathologique de ces effets chez le patient septique n'est que partiellement élucidée [39,40]. Néanmoins, il peut être intéressant de noter à ce stade qu'une dose d'insuline quotidienne de 50 unités a été recommandée pour observer un effet anti-inflammatoire significatif [41]. Dans les conditions cliniques, seule l'équipe de Louvain a été amenée à utiliser de telles doses, sans doute en raison de la quantité massive de glucose (150–200 grammes par jour) administrée par voie intraveineuse dans ce centre.

Étape 5 : effets de l'hyperglycémie sur la réponse inflammatoire

À nouveau ici, l'essentiel des données résulte d'investigations dans le domaine de la diabétologie et donc plus de situations chroniques qu' aiguës. En soi, l'hyperglycémie, qu'elle soit ou non accompagnée d'un traitement concomitant par insuline, semble promouvoir un état inflammatoire, principalement via la stimulation du facteur nucléaire NF- κ B. En culture cellulaire d'hépatocytes humains, une activation similaire du NF- κ B est observée en réponse à une augmentation en glucose du milieu d'incubation et à l'exposition aux cytokines pro-inflammatoires IL-1 et TNF [42]. En situation d'hyperglycémie chronique, le mécanisme d'activation du TNF par l'hyperglycémie implique la stimulation des facteurs de transcription nucléaires NF- κ B et AP-1 [43].

In vivo, lors d'un clamp hyperglycémique fixé à 2,7 g/l avec inhibition de la sécrétion endogène d'insuline par octreotide, Esposito et al. ont rapporté une élévation des niveaux plasmatiques d'IL-6 et de TNF [44]. Il est probable que la sécrétion de cytokines est aussi influencée par l'accroissement de stress oxydatif induit par l'hyperglycémie.

Au plan biochimique, de nouvelles avancées dans la compréhension des mécanismes cellulaires de la toxicité de glucose ont été rapportées par des chercheurs travaillant dans le domaine de la diabétologie. En bref, l'hyperglycémie grave peut influencer le métabolisme cellulaire en modifiant la structure des macromolécules [29,30]. En présence de concentrations élevées en glucose, plusieurs étapes des voies glycolytiques peuvent induire la libération de dérivés toxiques, dont les polyols dérivés du glucose, les hexosamines dérivées du fructose-6-phosphate, les produits avancés de glycation et les activateurs de la voie de la protéine kinase C du glyceraldehyde-3-phosphate. Ces voies biochimiques, potentiellement toxiques et regroupées sous le nom de « théorie de Brownlee » sont réversibles à l'inhibition pharmacologique de la Poly-ADP-Ribosyl-Polymérase (PARP), enzyme de réparation du noyau cellulaire, suggérant la participation de ce complexe enzymatique dans les effets toxiques de l'hyperglycémie [45–47]. Ce type d'activation des PARP via le peroxy-nitrite a été également observée dans différents modèles de sepsis et pourrait expliquer en partie les effets toxiques de l'hyperglycémie.

Conclusions

De toute évidence, le métabolisme glucidique et le traitement par insuline interfèrent à plusieurs niveaux avec la riposte septique. L'analyse en cinq étapes décrites ici (accroissement du risque infectieux par l'hyperglycémie, modification du métabolisme glucidique lors de la riposte septique, effets hypoglycémisants et anti-inflammatoires de l'insuline et effets pro-inflammatoires de l'hyperglycémie) a pour but de contribuer à un schéma physiopathologique nécessaire au développement de nouvelles modalités thérapeutiques. En pratique, nous appuyons les recommandations de la Surviving Sepsis Campaign, actualisées pour 2008 [27], à savoir l'instauration d'une insulinothérapie intraveineuse lorsque la glycémie dépasse 1,5 g/l.

Références

- [1] Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359–67.
- [2] Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006;354:449–61.
- [3] Devos P, Preiser JC, Mélot C. on behalf of the steering committee of Glucontrol. Incidence and risk factors for hypoglycaemia during intensive insulin T in critically ill patients: data from the Glucontrol study. *Intensive Care Med* 2007;33:5189 [abstract].
- [4] Brunkhorst FM, Kuhnt E, Engel C, MeierHellmann A, Ragaller M, Quintel M, et al. Intensive insulin therapy in patient with severe sepsis and septic shock is associated with an increased rate of hypoglycaemia – results from a randomized multicenter study (VISEP). *Infection* 2005;33:19 [abstract].
- [5] Marik PE, Varon J. Intensive insulin therapy in the ICU: is it now time to jump off the bandwagon? *Resuscitation* 2007;74:191–3.
- [6] Blondet JJ, Beilman GJ. Glycemic control and prevention of perioperative infection. *Curr Opin Crit Care* 2007;13:421–7.

- [7] Talbot TR. Diabetes mellitus and cardiothoracic surgical site infections. *Am J Infect Control* 2005;33:353–9.
- [8] Baker EH, Wood DM, Brennan AL, Clark N, Baines DL, Philips BJ. Hyperglycaemia and pulmonary infection. *Proc Nutr Soc* 2006;65:227–35.
- [9] Furnary AP, Zerr KJ, Grunckenmeier GL, Starr A. Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. *Ann Thorac Surg* 1999;67:352–60.
- [10] Turina M, Fry DE, Polk Jr HC. Acute hyperglycemia and the innate immune system: clinical, cellular, and molecular aspects. *Crit Care Med* 2005;33:1624–33.
- [11] Krinsley JS. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin Proc* 2004;79:992–1000.
- [12] Van Cromphaut S, Wilmer A, Van den Berghe G. Management of sepsis. *N Engl J Med* 2007;356:1179–81.
- [13] Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992;101:1644–55.
- [14] Vriesendorp TM, Van Santen S, De Vries JH, De Jonge E, Rosendaal FR, Schultz MJ, et al. Predisposing factors for hypoglycemia in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2006;34:96–101.
- [15] Krinsley JS, Grover A. Severe hypoglycemia in critically ill patients: risk factors and outcomes. *Crit Care Med* 2007;35:2262–7.
- [16] Devos P, Preiser JC. Current controversies around tight glucose control in critically ill patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007;10:206–9.
- [17] Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart G. Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients. *Anesthesiology* 2006;105:244–52.
- [18] Naem A, O'Brien J, Dungan K, Phillips G, Marsch C, Lemeshow S, et al. Glucose variability is independently associated with mortality in patients with sepsis. *Crit Care Med* 2007;35:924.
- [19] Orban JC, Deroche D, Ichai C. Sepsis sévère: le contrôle glycémique. *Ann Fr Anesth Reanim* 2006;25:275–9.
- [20] Wasmuth HE, Kunz D, Graf J, Stanzel S, Purucker EA, Koch A, et al. Hyperglycemia at admission to the intensive care unit is associated with elevated serum concentrations of interleukin-6 and reduced ex vivo secretion of tumor necrosis factor- α . *Crit Care Med* 2004;32:1109–14.
- [21] Zeller W, Gotto M, Parker J, Cava JR, Gottschalk ME, Filkins JP, et al. Glucose transporters (GLUT1, 2 & 4) in fat, muscle, and liver in a rat model of endotoxic shock. *Biochem Biophys Res Commun* 1994;198:923–7.
- [22] Del Aguila L, Claffey K, Kirwan J. TNF- α impairs insulin signaling and insulin stimulation of glucose uptake in C2C12 muscle cells. *Am J Physiol* 1999;276:E849–55.
- [23] Leverve XM. Inter-organ substrate exchanges in the critically ill. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2001;4:137–42.
- [24] Finney SJ, Zekveld C, Elia A, Evans TW. Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA* 2003;290:2041–7.
- [25] Gabbanelli V, Pantanetti S, Donati A, Principi T, Pelaia P. Correlation between hyperglycemia and mortality in a medical and surgical intensive care unit. *Minerva Anestesiol* 2005;71:717–25.
- [26] Devos P, Ledoux D, Preiser JC. on behalf of the GLUCONTROL Steering Committee. - Current practice of glycaemia control in European intensive care units (ICUs). *Intensive Care Med* 2005;31:130 [abstract].
- [27] Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med* 2008;34:17–60.
- [28] Monnier L, Mas E, Ginot C, Michel F, Villon L, Cristol JP, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2006;295:1681–7.
- [29] Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001;414:813–20.
- [30] Hirsch IB, Brownlee M. Should minimal blood glucose variability become the gold standard of glycemic control? *J Diabetes Complications* 2005;19:178–81.
- [31] Garg R, Tripathy D, Dandona P. Insulin resistance as a proinflammatory state: mechanisms, mediators, and therapeutic interventions. *Curr Drug Targets* 2003;4:487–92.
- [32] Ottlecz A, Koltai M, Gecse A. Further studies on the anti-inflammatory effect of insulin. *Agents Actions* 1977;7:487–91.
- [33] Satomi N, Sakurai A, Haranaka K. Relationship of hypoglycemia to tumor necrosis factor production and antitumor activity: role of glucose, insulin, and macrophages. *J Natl Cancer Inst* 1985;74:1255–60.
- [34] Jeschke MG, Klein D, Thasler WE, Bolder U, Schlitt HJ, Jauch KJ, et al. Insulin decreases inflammatory signal transcription factor expression in primary human liver cells after LPS challenge. *Mol Med* 2008;14:11–9.
- [35] Dandona P, Mohanty P, Chaudhuri A, Garg R, Aljada A. Insulin infusion in acute illness. *J Clin Invest* 2005;115:2069–72.
- [36] Jeschke MG, Klein D, Bolder U, Einspanier R. Insulin attenuates the systemic inflammatory response in endotoxemic rats. *Endocrinology* 2004;145:4084–93.
- [37] Jeschke MG, Klein D, Herndon DN. Insulin treatment improves the systemic inflammatory reaction to severe trauma. *Ann Surg* 2004;239:553–60.
- [38] 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.
- [39] Van den Berghe G. How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care? *J Clin Invest* 2004;114:1187–95.
- [40] Preiser JC, Devos P. Clinical experience with tight glucose control by intensive insulin therapy. *Crit Care Med* 2007;35:S503–7.
- [41] Das UN. Insulin and inflammation: further evidence and discussion. *Nutrition* 2002;18:526–7.
- [42] Iwasaki Y, Kambayashi M, Asai M, Yoshida M, Nigawara T, Hashimoto K. High glucose alone, as well as in combination with proinflammatory cytokines, stimulates nuclear factor kappa-B-mediated transcription in hepatocytes in vitro. *J Diabetes Complications* 2007;21:56–62.
- [43] Guha M, Bai W, Nadler JL, Natarajan R. Molecular mechanisms of tumor necrosis factor alpha gene expression in monocytic cells via hyperglycemia-induced oxidant stress-dependent and -independent pathways. *J Biol Chem* 2000;275:17728–39.
- [44] Esposito K, Nappo F, Marfella R, Giugliano G, Giugliano F, Cirotola M, et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans. Role of oxidative stress. *Circulation* 2002;106:2067–72.
- [45] Garcia Soriano F, Virag L, Jagtap P, Szabo E, Mabley JG, Liaudet L, et al. Diabetic endothelial dysfunction: the role of poly(ADP-ribose) polymerase activation. *Nat Med* 2001;7:108–13.
- [46] Szabo C, Biser A, Benko R, Böttinger E, Suszta K. Poly(ADP-Ribose) polymerase inhibitors ameliorate nephropathy of type 2 diabetic Leprdb/db Mice. *Diabetes* 2006;55:3004–12.
- [47] Ceriello A. Oxidative stress and diabetes-associated complications. *Endocr Pract* 2006;12:60–2.