

Hyperglycémie et pathologies intercurrentes

J.-C. ORBAN, C. ICHAI

1. Résumé

De nombreuses altérations du métabolisme glucidique conduisent à un état d'hyperglycémie regroupé sous le terme de « diabète de stress » chez les patients agressés. L'insulinorésistance, qui en est le mécanisme principal, est accru par les processus proinflammatoires et l'hypoxie.

L'hyperglycémie est un facteur de mauvais pronostic, en particulier dans certaines situations aiguës comme l'accident vasculaire ischémique, le syndrome coronarien aigu ou le sepsis. Néanmoins, ces faits n'indiquent pas obligatoirement que traiter l'hyperglycémie pourrait améliorer le devenir de ces patients. Les études cliniques actuelles donnent des résultats contradictoires et il existe encore beaucoup de questions concernant le seuil de glycémie tolérable et le type de patients devant bénéficier d'une insulinothérapie intensive et le délai de mise en route.

2. Métabolisme du glucose en situation physiologique et d'agression

La pénétration du glucose dans la cellule se fait par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques qui sont des protéines transmembranaires (1). Parmi ceux-ci les

Mots-clés : accident vasculaire cérébral, glycémie, inflammation, insuline, syndrome coronarien, sepsis.

Key-words : acute coronary syndrome, glycemia, inflammation, insulin, sepsis, stroke.

Service de réanimation médicochirurgicale. Hôpital Saint-Roch, 5, rue Pierre Dévoluy, 06006 Nice cedex 1.

Correspondance : P^r Carole Ichai, Service de réanimation, Hôpital Saint-Roch, 5, rue Pierre Dévoluy, 06006 Nice cedex 1. Tél. : 04 92 03 33 00. Fax : 04 92 03 35 58. E-mail : ichai@unice.fr

transporteurs facilitateurs GLUT sont divisés en 4 groupes. Les GLUT 1-3 sont répartis au sein des différents organes dits insulino-indépendants (principalement foie, reins, intestin, cellules épithéliales et endothéliales, cerveau). GLUT 4 qui est le transporteur stimulé par l'insuline, est présent au sein des tissus insulino-dépendants, c'est-à-dire muscle squelettique, cœur et tissu adipeux. En situation basale, 80 % du glucose capté n'est pas médié par l'insuline. Avant d'emprunter une voie métabolique, le glucose nécessite d'être phosphorylé en glucose-6-phosphate grâce à une enzyme, l'héxokinase qui est non spécifique et peu régulée par le niveau glycémique. Le glucose-6-phosphate peut alors rejoindre 2 voies métaboliques : la glycolyse et la glycogénogenèse. La glycolyse aboutit à la formation intra-cytoplasmique de pyruvate qui rejoint pour la plupart le cycle de Krebs au niveau mitochondrial, et aboutit in fine à la production d'ATP, de CO₂ et H₂O grâce à l'oxydation phosphorylante. Le glycogène, forme de stockage du glucose au niveau hépatique et musculaire, permet la libération de glucose (essentiellement par le foie) grâce à la voie de la glycogénolyse. La néoglucogenèse permet la synthèse de glucose à partir d'autres substrats : acides aminés glucoformateurs, glycérol, lactate. La voie métabolique est celle de la glycolyse en sens inverse, qui est rendue possible grâce à l'action d'enzymes spécifiques. Cette voie métabolique est principalement assurée par le foie, mais aussi partiellement par le rein en situation particulière (jeûne, transplantation hépatique).

Physiologiquement, la glycémie ne varie que dans des limites étroites : 4-5 mmol/l à l'état basal, 7-8 mmol/l après un repas. À l'état basal, la production endogène de glucose (PEG) est de 1,8 à 2,3 mg/kg/min chez l'adulte, provenant pour 50 à 70 % de la glycogénolyse hépatique et pour 10 à 20 % de la néoglucogenèse, essentiellement à partir du lactate, pyruvate et des acides aminés glucoformateurs (2). Lors du jeûne prolongé, comme les réserves de glycogène hépatique sont épuisées en 24 heures, la glycémie est maintenue grâce à la néoglucogenèse et à la diminution de l'utilisation du glucose par certains organes : c'est l'état d'insulinorésistance. Environ 60 % du glucose métabolisé est oxydé, la moitié seulement sous l'influence de l'insuline, les 40 % restant sont stockés sous forme de glycogène musculaire. Plus de 50 % de ce glucose est utilisé par le cerveau (environ 1 mg/kg/min).

L'agression, au sens large du terme (inflammation, infection, chirurgie), induit une hyperglycémie dont les mécanismes sont multiples et qui sont regroupés sous le nom de « diabète de stress » (3-5). Les modifications hormonales débute par une sécrétion accrue des hormones de contre-régulation qui conduit à stimuler la glycogénolyse et la néoglucogenèse. La glycogénogenèse est aussi diminuée, le glucose-6-phosphate étant dévié vers la glycolyse sous l'effet des hormones de stress. L'hyperglycémie perdure du fait de l'installation d'une véritable insulinorésistance. Cette dernière entraîne 2 types d'anomalies : une élévation de la PEG par le foie associée à une baisse de l'absorption périphérique de glucose au niveau des tissus insulino-dépendants, en particulier le muscle squelettique. En revanche, les tissus insulino-indépendants voient leur absorption de

glucose augmenter. L'effet global est en fine une charge tissulaire accrue aiguë en glucose. Enfin, l'insulinorésistance stimule la lipolyse adipocytaire, et donc augmente la concentration plasmatique en acides gras libres et en glycérol.

Dans ce contexte, l'inflammation génère des phénomènes d'aggravation de l'hyperglycémie. Il se crée un cercle vicieux d'aggravation mutuelle hyperglycémie-inflammation (6-8). Plusieurs études montrent que les médiateurs pro-inflammatoires (TNF alpha, IL1 et 6) affectent la régulation glycémique indirectement par le biais d'une stimulation des hormones de contre-régulation, mais aussi directement en altérant le message au niveau des récepteurs insuliniques. Les mécanismes en cause sont multiples : anomalies de l'autophosphorylation des thyrosines, destruction de l'IRS-1, inhibition de la transcription du gène des GLUT-4. Toutes ces modifications entraînent une diminution de la translocation vers la membrane cellulaire des GLUT-4, donc une baisse de la captation tissulaire insulino-dépendante du glucose (4, 9). À l'inverse, les cytokines induisent une surexpression des GLUT-1 et 3 à la surface membranaire, conduisant à une augmentation de captation du glucose par les tissus insulino-indépendants (5, 10).

3. Hyperglycémie et accident vasculaire cérébral ischémique

La fréquence de survenue d'une hyperglycémie au cours d'un accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique est évaluée entre 43 et 68 % des cas (11). Depuis une dizaine d'années, plusieurs études cliniques ont montré que l'existence d'une hyperglycémie chez les patients hospitalisés pour accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique était un facteur indépendant de mortalité et de morbidité (11-15). Néanmoins, le rôle respectif de l'hyperglycémie, du diabète, ainsi que le seuil tolérable d'hyperglycémie restent discutés. Dans une étude rétrospective, Weir et al. (14) ont montré chez 750 patients non diabétiques admis pour AVC ischémique, qu'une hyperglycémie > 8 mmol/l augmentait significativement la mortalité et la morbidité à long terme. En 2001, Wang et al. (12) évaluaient rétrospectivement l'impact propre de l'hyperglycémie des 24 premières heures et du diabète chez 416 patients souffrant d'AVC ischémique. Leur population était répartie en 80 % de non diabétiques et 20 % de diabétiques. Au sein des 416 patients, 25 % d'entre eux se présentaient avec une hyperglycémie dès l'admission. Leurs résultats montraient que seule l'hyperglycémie observée chez les patients non diabétiques était un facteur prédictif de mortalité intrahospitalière (OR = 3 [1,1-8,3], p = 0;035). En revanche, la mortalité à 1 an n'était pas influencée par l'hyperglycémie chez les patients non diabétiques comme les diabétiques. D'autres études confirment l'effet délétère de l'hyperglycémie sur l'AVC ischémique, indépendamment du diabète (16-18). Dans un travail récent, il a été montré qu'une hyperglycémie modérée < 12 mmol/l améliorait le devenir neurologique des patients présentant un AVC ischémique lacunaire comparés à ceux atteints d'AVC ischémique non lacunaire (13). Cependant, le pronostic

neurologique était significativement moins bon chez tous les patients lorsque l'hyperglycémie dépassait les 12 mmol/l.

Toutes ces données ne permettent en aucun cas de confirmer le rôle bénéfique du traitement de l'hyperglycémie dans cette pathologie qui reste largement controversé (19). Kringsley et al. (20) ont montré que le maintien d'une glycémie < 1,4 g/l pendant toute l'hospitalisation du malade en réanimation diminuait de plus de moitié la mortalité des patients admis pour cause neurologique. Les effets du maintien d'une normoglycémie (4 à 7 mmol/l) pendant 24 heures par administration de GIK chez des patients admis pour AVC ischémique ont été évalués récemment dans une étude prospective randomisée (21). Les résultats ne montrent pas de différence de mortalité à 90 jours entre le groupe traité par GIK (n = 354) et le groupe contrôle (n = 400). Il n'y avait également aucune différence concernant le devenir neurologique à 90 jours entre les 2 groupes. Plusieurs éléments pourraient expliquer l'absence d'effets bénéfiques de la normoglycémie dans cette étude : contrôle glycémique sur un délai très court (24 h), glycémies du groupe contrôle peu élevées (< 7 mmol/l), hétérogénéité des lésions neurologiques (13), normalisation spontanée de la glycémie en moins de 48 heures (22).

La relation de cause à effet entre hyperglycémie et morbi-mortalité des AVC ischémiques n'est donc pas établie. Si l'hyperglycémie apparaît nettement comme un facteur de gravité, son contrôle reste largement discuté. Le bénéfice quant à un contrôle de la glycémie pourrait dépendre du type, de la taille de l'ischémie et de l'importance des zones ayant un potentiel de récupération. Ainsi, certains travaux ont montré que l'hyperglycémie avait des effets délétères lors de la reperfusion des zones de pénombre (23). À l'inverse, une hyperglycémie modérée aurait des effets bénéfiques dans les zones ischémiques terminales sans revascularisation (13).

En pratique, les recommandations actuelles sont de maintenir la glycémie des patients présentant un AVC ischémique avec un seuil < 16,6 mmol/l pour les américains (24) et < 10 mmol/l pour les européens (25).

4. Hyperglycémie et syndrome coronarien aigu

Le risque d'infarctus du myocarde (IDM) chez le patient diabétique est 2 fois plus important que chez le non diabétique. Comme pour les patients avec AVC ischémique, la présence d'une hyperglycémie lors de l'IDM est décrite comme facteur de risque de mauvais pronostic, que le patient soit diabétique ou non (26-33). Wahab et al. (27) ont montré chez 1 664 patients avec IDM qu'une hyperglycémie > 11 mmol/l à l'admission était associée à une augmentation de mortalité intrahospitalière et à 1 an, ceci indépendamment du diabète. Une autre étude comparable a également montré que l'hyperglycémie augmentait le risque de récurrence et de survenue d'insuffisance cardiaque au cours de l'IDM

(28). Dans une étude récente, les auteurs ont évalué l'impact de l'hyperglycémie sur la mortalité et la morbidité de 3 601 patients non diabétiques présentant un IDM (34). Les résultats montraient qu'un quart des patients présentaient une hyperglycémie > 1,6 g/l, alors qu'environ 1/3 d'entre eux avaient une glycémie < 1,2 g/l. Les patients du groupe hyperglycémie > 1,6 g/l avaient une mortalité intrahospitalière et un risque de survenue de choc cardiogénique accru par rapport aux autres patients. La méta-analyse de Capes et al. (31) qui a inclut 15 études, a évalué l'impact de l'hyperglycémie au cours de l'IDM chez des patients avec et sans diabète. Le risque de mortalité intrahospitalière était significativement augmenté chez les 1 856 patients non diabétiques ayant une hyperglycémie > 8 mmol/l (OR = 3,9 [2,9-5,4]). Une hyperglycémie > 10 mmol/l augmentait également le risque de survenue d'insuffisance cardiaque et de choc cardiogénique. Chez les patients diabétiques, le risque de mortalité induit par l'hyperglycémie était aussi accru, mais de façon plus modérée.

Les études cliniques évaluant l'intérêt du contrôle glycémique au cours de l'IDM restent controversées. La première étude réalisée en 1995 (DIGAMI 1), a comparé les effets d'un contrôle glycémique vs traitement standard chez 306 patients diabétiques présentant un IDM (32). L'insulinothérapie était réalisée par administration IV de GIK pendant 48 h permettant d'obtenir un niveau de glycémie < 9,6 mmol/l. Le contrôle glycémique était poursuivi dans les jours suivants par de l'insuline sous-cutanée et maintenue pendant les 3 mois après la sortie de l'hôpital. Cette procédure permettait d'obtenir une glycémie moyenne à 8,5 mmol/l. La mortalité à 1 an était de 18,6 % dans le groupe traité par insuline vs 26,1 % dans le groupe contrôle, ce qui correspond à une baisse significative du risque relatif de 29 % ($p = 0,027$). Par ailleurs, il existait une baisse significative du risque de récurrence et de survenue d'insuffisance cardiaque dans le groupe traité par insulinothérapie. Pour déterminer le rôle respectif du contrôle glycémique aigu par rapport au contrôle chronique, les mêmes auteurs ont réalisés une autre étude en 2005 (DIGAMI 2) (33). Pour cela, 3 groupes de patients étaient comparés : un groupe traité par GIK 24 heures suivi par un contrôle glycémique par insuline à long terme ($n = 474$) vs un groupe traité par GIK pendant 24 heures ($n = 473$) vs un groupe contrôle sans GIK ($n = 306$). Aucune différence en termes de mortalité à 3 ans et de morbidité (récurrence d'IDM, AVC ischémique) n'a été mise en évidence. Mais cette étude présente de nombreux biais méthodologiques : seuil de normoglycémie non obtenu dans le premier groupe, pas de différence de niveau moyen de glycémie à long terme entre les 3 groupes, arrêt des inclusions prématuré. Malgré ces restrictions, les auteurs ont montré que le niveau d'hyperglycémie était un facteur de risque indépendant de mortalité et de morbidité.

Toutes ces données plaident en faveur du bénéfice d'un contrôle aigu de la glycémie lors d'un IDM que le patient soit diabétique ou non. Ces résultats suggèrent aussi qu'un seuil proche de la normoglycémie est souhaitable et que l'insulinothérapie ne semble pas jouer un rôle essentiel (35, 36).

5. Hyperglycémie et sepsis

Le sepsis, comme toutes les situations de stress, provoque des modifications profondes du métabolisme glucidique. Cela se traduit le plus fréquemment par une hyperglycémie aux causes multiples touchant toutes les étapes du métabolisme glucidique. L'anomalie essentielle responsable de l'hyperglycémie est l'insulino-résistance caractérisée par une hyperglycémie et une insulémie normale ou élevée. Il semble que des cytokines soient responsables de ce phénomène. Ainsi, le TNF-alpha a un rôle central en diminuant l'activité des récepteurs insuliques par le biais d'une inhibition de l'autophosphorylation des Insulin Receptor Substrate 1 (37). D'autre part, l'IL-6 inhibe la phosphorylation de la tyrosine du récepteur à l'insuline, et par ce biais la transduction du signal. Au niveau périphérique, ce phénomène se caractérise par une diminution de la captation musculaire du glucose. Au niveau central on observe une diminution de la capacité de l'insuline à inhiber la néoglucogenèse hépatique. Malgré la diminution de la captation dépendante de l'insuline, l'augmentation de captation médiée par les cytokines et utilisant GLUT1 explique le maintien de l'oxydation du glucose (38). D'autre part, comme toutes les situations de stress, le sepsis s'accompagne d'une augmentation des hormones de contre-régulation qui participe en partie à l'hyperglycémie lors du sepsis.

Esposito et al. ont étudié l'évolution de marqueurs inflammatoires (IL6, IL18 et TNF-alpha) chez des sujets sains soumis à un clamp hyperglycémique ou à des boli successifs de glucose avec inhibition de la sécrétion d'insuline (39). Dans les deux cas, l'hyperglycémie aiguë entraînait une augmentation des marqueurs inflammatoires et celle-ci était plus importante lors d'une exposition à des hyperglycémies répétées. La perfusion de glutathion lors de la réalisation des boli abolissait complètement les variations de marqueurs inflammatoires faisant évoquer l'implication des espèces réactives oxygénées dans ce phénomène. Dans un travail sur des patients de réanimation, Wasmuth et al. (40) ont démontré que l'hyperglycémie à l'admission était associée à une augmentation des cytokines IL-6, IL-8, IL-10 et TNF-alpha par rapport à des sujets normoglycémiques.

L'aggravation mutuelle hyperglycémie-inflammation est supportée par plusieurs études expérimentales (41-43). Sur un modèle de lapins endotoxiques, Lossner et al. (43) ont montré que l'administration intra-portale de glucose augmentait drastiquement la concentration plasmatique de TNF-alpha en circulation systémique et hépatosplanchnique comparé au groupe de lapins à jeûn. Ces effets pro-inflammatoires s'associent à une vasodilatation accrue dans ces mêmes circulations. Une autre étude a évalué les effets de l'hyperglycémie sur le devenir de rats septiques (42). Les résultats montraient que les rats du groupe hyperglycémie (> 2 g/l) avaient un taux de survie inférieur à celui des rats du groupe contrôle (glycémie < 2 g/l). Dans un travail réalisé chez 189 patients médicaux hospitalisés en réanimation, l'existence d'une hyperglycémie à l'admission apparaît comme un facteur indépendant de mortalité et est associé à la présence de fortes concentrations plasmatiques de cytokines pro-inflammatoires (44). Une étude clinique récente confirme que « l'hyperglycémie de stress » > 2 g/l au

cours du sepsis accroît la production de cytokines et s'associe à un taux de mortalité plus important que chez les patients septiques diabétiques ou sans hyperglycémie de stress (45).

Les recommandations de la Surviving Sepsis Campaign ont intégré le maintien d'une glycémie inférieure à 150 mg/dl en tant que thérapeutique adjuvante du sepsis (46). Ces recommandations font suite au travail de Van den Berghe montrant l'intérêt majeur de l'insulinothérapie intensive chez les malades de réanimation (47). Le bénéfice en termes de mortalité se traduisait essentiellement par une diminution des défaillances multiviscérales d'origine septique. D'autre part, le contrôle glycémique permettait aussi une diminution des complications infectieuses à type de bactériémie. À la suite de cette étude princeps, d'autres travaux ont confirmé et complété ces résultats. Dans une étude observationnelle, Finney et al. retrouvaient des résultats comparables avec une limite supérieure de glycémie à 145 mg/dl (48). Le travail de Krinsley comparait une population de 800 patients dans laquelle la glycémie était maintenue inférieure à 140 mg/dl à une population historique (20). Cette étude retrouvait des résultats similaires concernant la mortalité, la durée de séjour, la survenue d'une insuffisance rénale aiguë et la transfusion de produits sanguins. Il est intéressant de noter que le contrôle glycémique diminuait la mortalité de 45 % dans la sous-population des patients présentant un choc septique. Toutes ces données sont débattues depuis la publication de 2 nouvelles études dont les résultats semblent différents (49, 50). Ainsi, Van den Berghe et al. (49) ont réévalué l'impact du contrôle glycémique chez de malades médicaux de réanimation, plus graves que précédemment. En utilisant la même méthodologie, les auteurs n'ont pas pu mettre en évidence de différence de mortalité entre les 2 groupes de patients, y compris le sous-groupe des patients septiques. Néanmoins l'analyse en sous-groupe des patients hospitalisés en réanimation plus de 3 jours rejoint les résultats de sa première étude. Il est important de souligner que ces résultats sont obtenus au prix d'une augmentation du nombre d'hypoglycémies dans le groupe insulinothérapie intensive (17 % des patients). L'étude VISEP, publiée en 2008, a évalué les effets du maintien d'une normoglycémie par insulinothérapie intensive chez des patients en sepsis grave ou choc septique (50). Les auteurs n'ont retrouvé aucune différence significative en termes de mortalité à 28 jours et de morbidité entre les 2 groupes. En revanche, le nombre d'hypoglycémie était plus élevé dans le groupe insulinothérapie vs le groupe contrôle (17 vs 4 %). Par ailleurs, l'hypoglycémie apparaissait comme un facteur de risque de mortalité chez ces patients. Néanmoins, il faut souligner que cette étude a aussi plusieurs biais méthodologiques, le plus important étant l'arrêt prématuré de l'étude avant inclusion totale des patients.

Au total, il semble raisonnable de limiter l'hyperglycémie chez les patients septiques aux seuils recommandés dans la surviving sepsis campaign pour éviter d'observer des effets délétères potentiellement induits par des hypoglycémies (51).

6. Conclusion

De nombreuses modifications des voies métaboliques expliquent l'hyperglycémie des patients en situation aiguë encore appelé « diabète de stress ». Il résulte d'une sécrétion accrue d'hormones de contre-régulation, suivie d'une insulino-résistance. Plusieurs études montrent que l'hyperglycémie est un facteur de mauvais pronostic chez les patients avec pathologie aiguë intercurrente. Néanmoins la preuve du bénéfice et de l'innocuité d'un contrôle glycémique strict dans les premières heures de ces pathologies n'est actuellement pas faite. Il paraît donc prudent de garder une cible glycémique raisonnable ($< 1,5-1,4$ g/l) et de ne pas se précipiter pour l'obtenir.

Références bibliographiques

1. Mizock BA. Alterations in carbohydrate metabolism during stress: a review of the literature. *Am J Med* 1995 ; 98 : 75-84.
2. Wolfe RR, Allsop JR, Burke JF. Glucose metabolism in man: responses to intravenous glucose infusion. *Metabolism* 1979 ; 28 : 210-20
3. Van den Berghe G. How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care? *J Clin Invest* 2004 ; 114 : 1887-95.
4. Andreelli F, Jacquier D, Keufer F. Propriétés anti-inflammatoires de l'insuline chez les patients en réanimation. *Réanimation* 2006 ; 15 : 467-73.
5. Ingels C, Vanhorebeek I, Langouche L, Van den Berghe G. Rôle de l'insuline et du contrôle de la glycémie en réanimation. *Réanimation* 2006 ; 15 : 474-80.
6. Ling PR, Smith RJ, Bistrian BR. Hyperglycemia enhances the cytokine production and oxidative responses to a low but not high dose of endotoxin in rats. *Crit Care Med* 2005 ; 33 : 1084-9.
7. MacCowan KC, Ling PR, Ciccarone A, et al. Sustained endotoxemia leads to marked down-regulation in the insulin-signaling cascade. *Crit Care Med* 2001 ; 29 : 839-45.
8. Soop M, Duxbury H, Agwunobi AO, et al. Euglycemic hyperinsulinemia augments the cytokine and endocrine responses to endotoxin in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002 ; 282 : E1276-85.
9. 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 : E849-55.
10. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest* 2005 ; 115 : 1111-9.
11. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic review. *Stroke* 2001 ; 32 : 2426-32.
12. Wang Y, Lim LLY, Levi C, Heller R, Fisher J. Influence of hyperglycemia on stroke mortality. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2001 ; 10 : 11-8.
13. Uyttenboogaart M, Koch MW, Stewart RE, Vroomen PC, Luijckx GJ, De Keyser J. Moderate hyperglycaemia is associated with favourable outcome in acute lacunar stroke. *Brain* 2007 ; 130 : 1626-30.

14. Weir CJ, Murray GD, Dyker AG, Lees KR. Is hyperglycaemia an independent predictor of poor outcome after acute stroke? Results of a long term follow up study. *BMJ* 1997 ; 314 : 1303.
15. Oppenheimer SM, Hoffbrand BI, Oswald GA, Yudkin JS. Diabetes mellitus and early mortality from stroke. *BMJ* 1985 ; 291 : 1014-5.
16. Woo J, Lam CW, Kay R, Wong AH, Teoh R, Nicholls MG. The influence of hyperglycemia and diabetes mellitus on immediate and 3-month morbidity and mortality after acute stroke. *Arch Neurol* 1990 ; 47 : 1174-7.
17. Candelise L, Landi G, Orazio E, et al. Prognostic significance of hyperglycemia in acute stroke. *Arch Neurol* 1985 ; 45 : 661-3.
18. Jorgensen H, Nakayama H, Raaschou H, et al. Stroke in patients with diabetes: the Copenhagen stroke study. *Stroke* 1994 ; 25 : 1977-84.
19. Diringner MN. Improved outcome with aggressive treatment of hyperglycemia. Hype or hope? *Neurology* 2005 ; 64 : 1330-1.
20. Krinsley JS. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin Proc* 2004 ; 79 : 992-1000.
21. Gray CS, Hildreth AJ, Sandercock PA, et al. Glucose-potassium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycaemia: the UK glucose insulin in stroke trial (GIST-UK). *Lancet Neurol* 2007 ; 6 : 397-406.
22. Walters MR, Weir CJ, Lees KR. A randomised, controlled pilot study to investigate the potential benefit of intervention with insulin in hyperglycaemic acute ischaemic stroke patients. *Cerebrovasc Dis* 2006 ; 22 : 116-22.
23. Parsons MW, Barber PA, Desmond PM, et al. Acute hyperglycemia adversely affects stroke outcome: a magnetic resonance imaging and spectroscopy study. *Ann Neurol* 2002 ; 52 : 20-8.
24. Adams HP Jr, Adams RJ, Brott T, et al. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: a scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke* 2003 ; 34 : 1056-83.
25. European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management – Update 2003. *Cerebrovasc Dis* 2003 ; 16 : 311-37.
26. Ainla T, Baburin A, Teesalu R, Rahu M. The association between hyperglycaemia on admission and 180-day mortality in acute myocardial infarction patients with and without diabetes. *Diabet Med* 2005 ; 22 : 1321-5.
27. Wahab NN, Cowden EA, Pearce NJ, et al. Is blood glucose an independent predictor of mortality in acute myocardial infarction in the thrombolytic era? *J Am Coll Cardiol* 2002 ; 40 : 1748-54.
28. Norhammar AM, Reyden L, Malmberg K. Admission plasma glucose. Independent risk factor for long-term prognosis after myocardial infarction even in non diabetic patients. *Diabetes Care* 1999 ; 22 : 1827-31.
29. Straumann E, Kurz DJ, Muntwyler J, et al. Admission glucose concentrations independently predict early and late mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary or rescue percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2005 ; 150 : 1000-6.
30. Bhadriraju S, Ray KK, DeFranco AC, et al. Association between blood glucose and long-term mortality in patients with acute coronary syndromes in the OPUS-TIMI 16 trial. *Am J Cardiol* 2006 ; 97 : 1573-7.
31. 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 ; 335 : 773-8.

32. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ* 1997 ; 314 : 1512-5.
33. Malmberg K, Ryden L, Wedel H, et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J* 2005 ; 26 : 650-61.
34. Goldberg RJ, Kramer DG, Lessard D, Yarzebski J, Gore JM. Serum glucose levels and hospital outcomes in patients with acute myocardial infarction without prior diabetes: a community-wide perspective. *Coron Artery Dis* 2007 ; 18 : 125-31.
35. Van den Berghe G. Insulin vs strict blood glucose control to achieve a survival benefit after AMI? *Eur Heart J* 2005 ; 26 : 639-41.
36. Dandona P, Chaudhuri A, Ghanim H, Mohanty P. Effect of hyperglycemia and insulin in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2007 ; 99 (suppl) : 12H-18H.
37. 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 : E849-55.
38. Meszaros K, Lang CH, Bagby GJ, Spitzer JJ. Tumor necrosis factor increases in vivo glucose utilization of macrophage-rich tissues. *Biochem Biophys Res Commun* 1987 ; 149 : 1-6.
39. Esposito K, Nappo F, Marfella R, et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation* 2002 ; 106 : 2067-72.
40. Wasmuth HE, Kunz D, Graf J, Stanzel S, 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-alpha. *Crit Care Med* 2004 ; 32 : 1109-14.
41. Nielson CP, Hindson DA. Inhibition of polymorphonuclear leukocyte respiratory burst by elevated glucose concentrations in vitro. *Diabetes* 1989 ; 38 : 1031-5.
42. Hill JR, Kwon G, Marshall CA, McDaniel ML. Hyperglycemic levels of glucose inhibit interleukin 1 release from RAW 264.7 murine macrophages by activation of protein kinase C. *J Biol Chem* 1998 ; 273 : 3308-13.
43. Losser MR, Bernard C, Beaudeau JL, et al. Glucose modulates hemodynamic, metabolic, and inflammatory responses to lipopolysaccharide in rabbits. *J Appl Physiol* 1997 ; 83 : 1566-74.
44. Mohanty P, Hamouda W, Garg R, Aljada A, Ghanim H, Dandona P. Glucose challenge stimulates reactive oxygen species (ROS) generation by leucocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 ; 85 : 2970-3.
45. Leonidou L, Mouzaki A, Michalaki M, et al. Cytokine production and hospital mortality in patients with sepsis-induced stress hyperglycemia. *J Infection* 2007 ; 55 : 340-6.
46. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2004 ; 30 : 536-55.
47. 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.
48. Finney SJ, Zekveld C, Elia A, et al. Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA* 2003 ; 290 : 2041-7.

49. 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.
50. Brunkhorst F, Kuhnt E, Engel, et al. Intensive insulin therapy in patient with severe sepsis and septic shock is associated with an increased rate of hypoglycemia – results from a randomized multicenter study (VISEP). *Infection* 2005 ; 33 : 19.
51. Henderson WR, Chittock DR, Dhingra VK, Ronco JJ. Hyperglycemia in acutely ill emergency patients – Cause or effect? *Can J Emerg Med* 2006 ; 8 : 339-43.

