

¹Programa Disciplinario de Fisiología y Biofísica-ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

²UCI Adultos Clínica Alemana y Laboratorio de Inmunomodulación Neuro-Endocrina, Programa Disciplinario de Fisiología y Biofísica-ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

^aMD, MSc.

^bMD, PhD.

Trabajo no recibió financiamiento. Autoras declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 23 de junio de 2017, aceptado el 26 de noviembre de 2017.

Correspondencia a: Dra. Julia Guerrero Programa Disciplinario de Fisiología y Biofísica. Av. Independencia 1027-Independencia. Santiago, Chile. + 56 2 29786038 jguerrero@med.uchile.cl

Hiperglicemia por sepsis: del mecanismo a la clínica

LARISSA ALEMAN^{1,a}, JULIA GUERRERO^{2,b}

Sepsis hyperglycemia in the ICU: from the mechanism to the clinic

Stress hyperglycemia is frequently diagnosed in septic patients in critical care units (ICU) and it is associated with greater illness severity and higher morbimortality rates. In response to an acute injury, high levels of counterregulatory hormones such as glucocorticoids and catecholamines are released causing increased hepatic gluconeogenesis and insulin resistance. Furthermore, during sepsis, proinflammatory cytokines also participate in the pathogenesis of this phenomenon. Septic patients represent a subtype of the critical ill patients in the ICU: this metabolic disarrangement management strategies and insulin therapy recommendations had been inconsistent. In this article, we describe the pathophysiological mechanisms of stress hyperglycemia in critical patients including the action of hormones, inflammatory cytokines and tissue resistance to insulin. In addition, we analyzed the main published studies for the treatment of acute hyperglycemia in critical patients.

(Rev Med Chile 2018; 146: 502-510)

Key words: Critical Illness; Hyperglycemia; Intensive Care Units.

Hiperglicemia de estrés

La hiperglicemia de estrés es un fenómeno descrito por primera vez por Claude Bernard en respuesta al *shock* hipovolémico¹. Actualmente se reconoce su etiología multifactorial y que está presente en la mayoría de las patologías o lesiones agudas acompañada de resistencia a la insulina^{2,3}.

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) define hiperglicemia de estrés a valores de glicemias > 140 mg/dL en pacientes hospitalizados sin diagnóstico previo de diabetes mellitus⁴.

La prevalencia en las unidades de cuidados intensivos (UCI) es difícil de determinar pues en los estudios han utilizados distintos puntos de corte de glicemia para su definición.

En uno de los estudios más prestigiosos sobre el tema 75% de los pacientes presentaron glicemia > 110 mg/dL³; sin embargo, otros han reportado prevalencias entre 40 a 50% para valores

> 140 mg/dL^{5,6}. Además, se ha demostrado que el 70% de los pacientes que ingresan a la UCI tiene disminución de la sensibilidad a la insulina sin relación al diagnóstico de ingreso⁷.

La hiperglicemia de estrés ha sido asociada con aumento de mortalidad, morbilidad, tiempo de estadía hospitalaria y complicaciones en pacientes críticos⁸⁻¹⁰. Se han reportado diversas estrategias para su tratamiento, no obstante los resultados no han sido del todo concluyentes.

Hiperglicemia de estrés en sepsis

La sepsis severa induce un estado hipermetabólico que afecta al metabolismo de proteínas, lípidos y carbohidratos. La respuesta predominante del organismo es un estado de hiperglicemia e insulino-resistencia¹¹.

Este estado hipermetabólico se asocia a aumento de la mortalidad atribuible en parte a la

hiperglicemia causada por la mayor producción endógena de glucosa y a la presencia de insulino-resistencia; se relaciona estrechamente con la severidad de la enfermedad crítica, índice de masa corporal y gasto energético en reposo⁷.

El control agresivo de la glicemia más que la cantidad absoluta de insulina utilizada ha sido la estrategia inicial recomendada para reducir la mortalidad en pacientes con hiperglicemia de estrés^{12,13}.

Se sabe poco aun del origen de la hiperglicemia durante la sepsis, pero se acepta que existen defectos río abajo del receptor de insulina, en la vía de señalización, y que involucran al sustrato del receptor de insulina-1 (IRS-1)¹⁴.

Mecanismos de control de la glicemia

La glucosa es la fuente principal de energía de la mayoría de las células, siendo fundamental para cerebro, médula ósea, eritrocitos y leucocitos.

Para su paso a través de la bicapa lipídica celular, la glucosa requiere de proteínas transportadoras denominadas GLUT. Se conocen una gran variedad de isoformas y las más relevantes son GLUT-1, GLUT-3 y GLUT-4. Durante el reposo, la mayor proporción de glucosa ingresa a la célula independiente de la acción de insulina y lo hace

a favor del gradiente de concentración utilizando el transportador GLUT-1¹⁵.

La respuesta fisiológica ante el aumento de la glicemia es la liberación de insulina por las células beta del páncreas, la que bloquea la producción hepática de glucosa y estimula la captación y almacenamiento de glucosa en los tejidos dependientes de insulina. Para ello, insulina aumenta la translocación de GLUT-4 a la membrana plasmática.

Para ejercer sus acciones, insulina debe unirse al receptor de insulina, el que pertenece a la familia de receptores tirosina kinasa. Este receptor se compone de dos subunidades alfa en la región extracelular y dos subunidades beta en la región intracelular unidas mediante puentes de disulfuro^{16,17}.

Al activarse, el receptor se autofosforila y es capaz de fosforilar a su sustrato principal, el IRS-1, el que funciona como un reclutador de otros blancos del receptor mediando de esta forma sus efectos biológicos¹⁸.

Las acciones fisiológicas de insulina son agrupadas en metabólicas y no metabólicas. Las primeras hacen referencia al rol en el metabolismo de –principalmente– hidratos de carbono. Las segundas, por su parte, corresponde a los efectos tróficos de insulina, esto es, proliferación, anti-apoptosis y crecimiento celular^{19,20} (Figura 1).

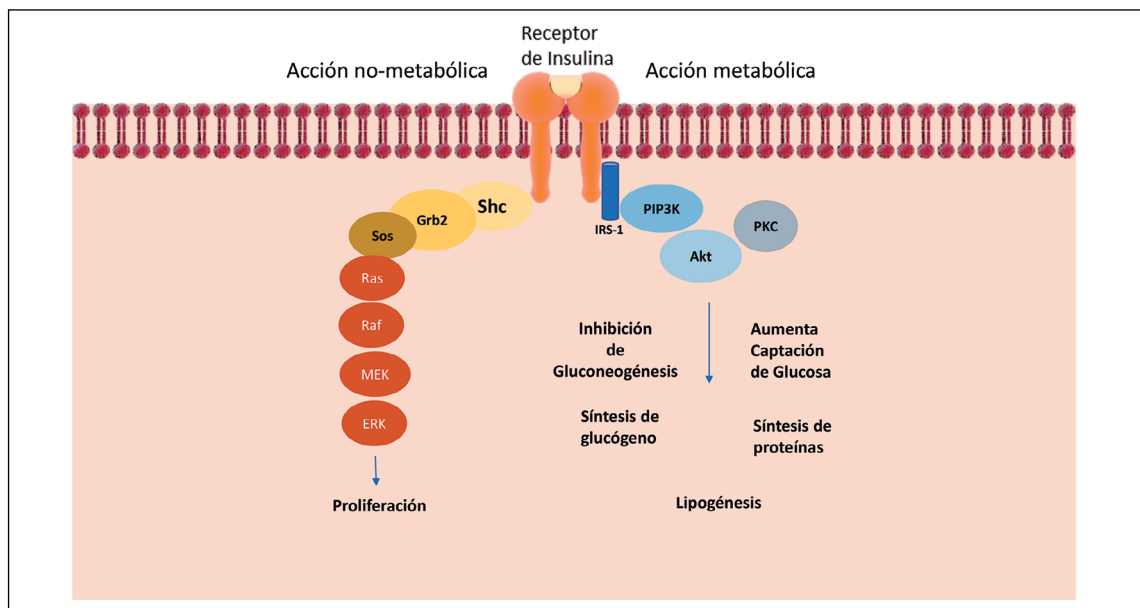


Figura 1. Mecanismos de acción de insulina: vías metabólica y no metabólica.

Mecanismo fisiopatológico de hiperglicemia en sepsis

La sepsis presenta un estado hiper catabólico inicial con hiperglicemia y en fases avanzadas un estado hipo catabólico con hipoglicemia por alteración del metabolismo a nivel hepático y agotamiento de las reservas proteicas^{20,21}.

La respuesta a un evento patológico agudo se caracteriza por una activación del sistema neuroendocrino con el consiguiente aumento de las llamadas hormonas de estrés: glucocorticoides y catecolaminas.

El cortisol conlleva a un estado de hiperglicemia debido a un aumento de la liberación hepática de glucosa a través de la activación de enzimas que participan en la glucogenólisis y una disminución de sensibilidad a la insulina en el músculo esquelético²².

Las catecolaminas endógenas, así como las exógenas administradas como parte del tratamiento, por su parte, inducen gluconeogénesis y estimulan la glucogenólisis hepática²³.

Durante la sepsis se agrega la acción de citoquinas pro-inflamatorias tales como TNF α , IL-1 α e IL-6 las que actúan sinérgicamente incrementando los niveles de glucosa plasmática²⁴⁻²⁶, lo que

ha llevado a plantear que las citoquinas podrían, además, dificultar el éxito del control de la glicemia en sepsis.

Además del aumento de disponibilidad de glucosa, durante la sepsis se produce una marcada insulino-resistencia, la cual se explica principalmente por la incapacidad de inhibir la producción hepática de glucosa y, a nivel periférico, por alteración en la señalización río abajo del receptor de insulina y disminución de la translocación de GLUT-4 a la membrana plasmática^{14,21,27}.

Tanto el exceso de cortisol como de adrenalina reducen la captación de glucosa dependiente de insulina, mientras que las citoquinas proinflamatorias inhiben la señalización de insulina a nivel de IRS-1 induciendo su fosforilación en serina favoreciendo su inhibición por inhibidores de quinaasa^{24,28}. Se ha descrito que la endotoxemia interfiere con la vía de señalización de la insulina activando al receptor tipo toll 4 (TLR4)²⁹ (Figura 2).

Existen antecedentes que señalan que durante la sepsis existe inicialmente un aumento en la expresión del mRNA y proteína de GLUT-1 en el cerebro y macrófagos. Esto podría explicarse como un fenómeno adaptativo con desviación de glucosa a tales tejidos la que es incorporada a través de GLUT-1³⁰⁻³².

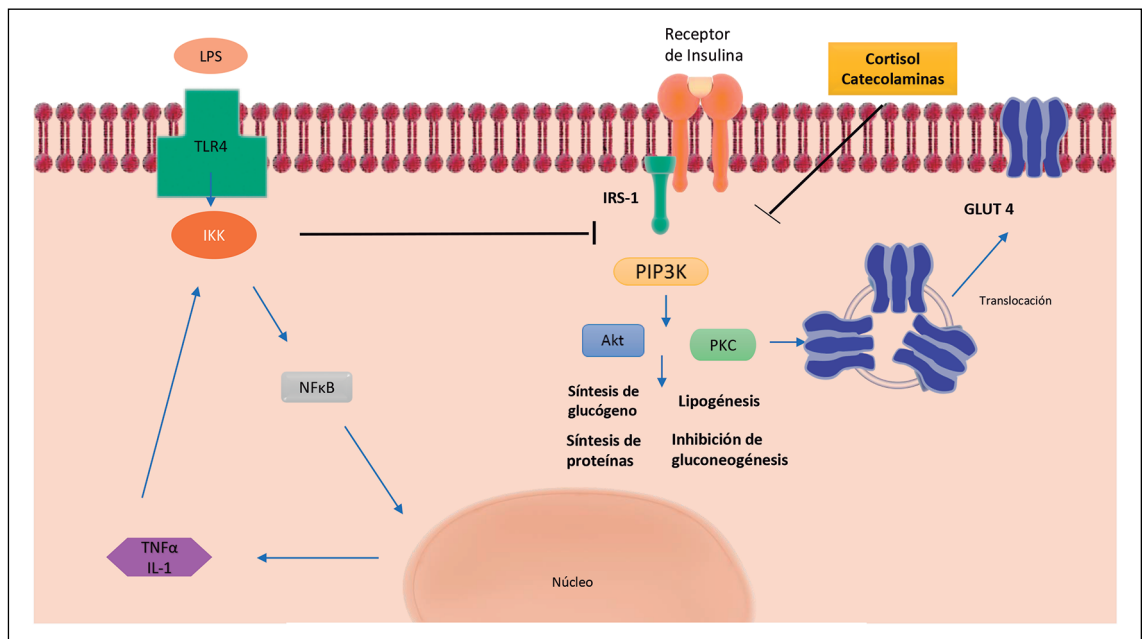


Figura 2. Mecanismo fisiopatológico de insulino-resistencia en hiperglicemia de estrés en sepsis.

El *splicing* alternativo del mRNA del receptor de insulina humano genera dos isoformas de receptor los que se diferencian en la inclusión o no del exón 11 y que son responsables de acciones específicas de insulina. La isoforma A (exón 11⁻) es responsable preferentemente de las acciones proliferativas mientras que la isoforma B (exón 11⁺), de las acciones metabólicas³³. Nuestro grupo de trabajo, estudiando células inmunes en cultivo en medio condicionado por suero de pacientes sépticos, recientemente demostró la presencia de un factor humoral que participaría en la menor expresión de la isoforma B del receptor de insulina, efecto que también fue observado con ligando bacteriano de TLR4³⁴.

Si este comportamiento de la isoforma B del receptor de insulina ocurre en pacientes sépticos, cuál es la duración de este efecto, los mecanismos subyacentes y la relevancia clínica en la hiperglicemia de UCI, es un tema no resuelto a la fecha.

Tratamiento de la hiperglicemia de estrés en sepsis: evolución y manejo actual

El tratamiento de la hiperglicemia en pacientes críticos ha sido uno de los tópicos más abordados en los últimos años.

Uno estudio pionero fue el realizado en el 2001 en la Universidad de Leuven, Bélgica, en el que fueron comparados dos protocolos de tratamiento mediante administración de insulina: uno denominado manejo intensivo (glicemia meta 80-110 mg/dL) y el otro, manejo convencional (glicemia meta 180- 210 mg/dL)³ en pacientes quirúrgicos hospitalizados en UCI. Los autores demostraron disminución de la mortalidad con el manejo estricto de la glicemia especialmente en pacientes con estadías superiores a 5 días. Este estudio, sin embargo, fue criticado debido a la selección de los pacientes, la administración de glucosa parenteral y la mayor frecuencia de eventos de hipoglicemias graves en pacientes del grupo manejo intensivo.

En el 2006 se realizó el estudio Leuven 2 aplicando en pacientes de tipo médico el mismo protocolo del estudio anterior. Si bien no se encontraron diferencias en la mortalidad hospitalaria, hubo diferencias significativas en términos de menor mortalidad en los pacientes con estadías en UCI mayores a 3 días mientras que en los pacientes tratados por menos de 3 días se observaron más

muerdes en el grupo de intervención que en el grupo de tratamiento convencional, aun cuando el número de pacientes fue pequeño³⁵.

Estos mismos autores, publicaron los resultados del análisis de la intención de tratar con el mismo esquema antes referido en una UCI médico/quirúrgica (n = 2.748 pacientes) describiendo que evitar niveles de glicemia > 150 mg/dL resultó crucial para reducir la mortalidad, que los mayores beneficios en sobrevida fueron observados en quienes efectivamente consiguieron mantener los niveles de glicemia < 100 mg/dL y que además, el manejo intensivo de la glicemia se asoció a disminución de la prevalencia de insuficiencia renal, menos días de ventilación mecánica y menor estancia hospitalaria en las UCI³⁶.

En el 2009 se publicó el estudio NICE-SUGAR, que incluyó 6,104 pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados críticos y comparó el control intensivo de la glicemia (meta 81-108 mg/dL) versus el control convencional (glicemia 140-180 mg/dL)³⁷. En contraposición con los de Leuven, se evidenció mayor mortalidad a los 90 días en el grupo de pacientes con manejo intensivo y mayor frecuencia de eventos de hipoglicemia; no hubo diferencias significativas en relación al número de días de permanencia en UCI y en el hospital, así como tampoco en el número de días en ventilación mecánica ni en terapia de reemplazo renal. En el 2012, el seguimiento al estudio anterior demostró que los eventos de hipoglicemia fueron más frecuentes en el grupo de tratamiento intensivo de la glicemia y que éstos, independiente del subgrupo de pacientes examinados, condicionaban un incremento en el riesgo de morir: 40% para los eventos de hipoglicemia moderada y el doble para los de hipoglicemia severa³⁸.

En un metaanálisis publicado en 2009, que incluyó tanto los estudios de Leuven como NICE-SUGAR, sugiere que el control de la glicemia mediante tratamiento intensivo con insulina incrementa el riesgo de hipoglicemia y no demuestra beneficios en mortalidad; sin embargo, puede ser benéfico para pacientes quirúrgicos hospitalizados en la terapia intensiva³⁹.

Por otra parte, el German Competence Network Sepsis publicó en NEJM en 2008 un estudio realizado en pacientes sépticos comparando dos estrategias para el control de la glicemia. El grupo de tratamiento intensivo consiguió glicemias máximas significativamente más bajas que el grupo

de terapia convencional (112 mg/dL vs 151 mg/dL, $p < 0,001$), pero este estudio debió ser suspendido por aumento de los eventos de hipoglicemia severa (glicemia ≤ 40 mg/dL, 17% vs 4,1%, $p < 0,001$) en el grupo control intensivo de la glicemia a la vez que no se demostró diferencias significativas en disfunción de órganos ni mortalidad a 28 días⁴⁰.

Al momento, para el tratamiento de la hiperglicemia en la *International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock de la Surviving Sepsis Campaign*, la recomendación actual es iniciar terapia con insulina cuando se objetiven dos valores de glicemia > 180 mg/dL y la meta del tratamiento es mantener valores de glicemia 140-180 mg/dL. A su vez, el énfasis está en evitar las hiperglicemias, las hipoglicemias y también las grandes oscilaciones en los niveles de glucosa ya que éstos han sido asociados a mayor mortalidad⁴¹.

Schuetz y cols⁴² analizaron 7.754 pacientes hospitalizados desde el departamento de emergencia con sospecha de infección y analizaron si había asociación entre diabetes mellitus y mortalidad intrahospitalaria. Del total de pacientes, 57,5% tuvieron sepsis, 37% sepsis severa y 5,5% *shock séptico*; la prevalencia de diabetes mellitus fue 27%, 23% y 24%, respectivamente. La mortalidad total fue de 4,3% y ésta correspondió a 1,1% en el grupo sepsis, 6,7% sepsis severa y 22,8% *shock séptico*. No se observó diferencia en mortalidad entre pacientes diabéticos y no diabéticos.

Interesantemente, los valores de glicemia > 200 mg/dL en pacientes no diabéticos se asoció a mayor mortalidad mientras que los valores de glicemia < 100 mg/dL se asoció a mayor mortalidad en los pacientes diabéticos. Fundados en estos resultados, se propone que los pacientes diabéticos se beneficiarían de objetivos de glicemia más altos que los propuestos para pacientes no diabéticos (Figura 3).

A principios de 2017 otros autores reportaron un estudio realizado en pacientes con sepsis quienes fueron separados en dos subgrupos: con diabetes mellitus y sin diabetes mellitus. De los 6.165 pacientes incluidos en este estudio y mortalidad de 7,1%, 58,3% resultó ser portador de diabetes mellitus. Este grupo tuvo mayor edad, mayor enfermedad renal y necesidad de hemodiálisis, pero la severidad de la sepsis tanto como la tasa de mortalidad en el hospital fueron menores. Además, valores de glicemia > 200 mg/dL al ingreso fue asociado a mayor mortalidad en pacientes no dia-

béticos (OR 1,83, 95% IC 1,2-2,8, $p < 0,005$). Por tanto, es posible aseverar que la diabetes mellitus *per se* no es un factor de riesgo independiente predictor de mortalidad en los pacientes con sepsis. Incluso, la diabetes mellitus podría corresponder a un factor protector en pacientes con sepsis en contraposición a lo observado en los pacientes no-diabéticos en quienes tanto la hiperglicemia como la hipoglicemia se relacionaron a mayor riesgo de muerte intrahospitalaria^{43,44} (Tabla 1).

Variabilidad de la glicemia

Además de la hiperglicemia, la variabilidad de la glicemia se asocia en forma independiente con un aumento de la mortalidad en pacientes sépticos. Denominamos variabilidad de la glicemia a las grandes oscilaciones en los valores de glucosa plasmática, para diferenciarla de las oscilaciones normales que ocurren de manera fisiológica^{42,45}.

Debido a que las alteraciones extremas de la glicemia –hiperglicemia e hipoglicemia– presentan efectos deletéreos que pueden ser severos, es mandatorio el monitoreo constante de la glicemia. Se ha reportado que pacientes diabéticos, quienes poseen mayor variabilidad de la glicemia, se benefician de un monitoreo más intenso⁴⁵.

Finfer y cols⁴⁶ proponen que dado que el mejor control de la glicemia se obtendría con un manejo altamente individualizado de los pacientes, la mo-

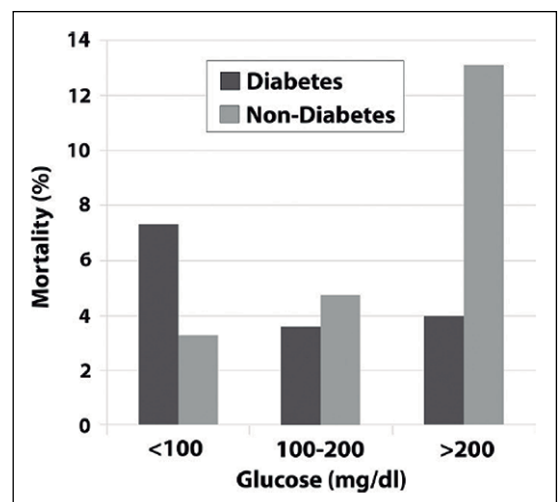


Figura 3. Mortalidad en pacientes con y sin diabetes mellitus, estratificados por rango de glicemia. Tomado de Schuetz y cols⁴².

Tabla 1. Asociación entre glicemia al ingreso y mortalidad en pacientes diabéticos y no-diabéticos. Tomado de Chao y cols⁴³

	Diabetes (n = 3.594)		Non-diabetes (n = 2.571)	
	n (%)	Non-survivor	n (%)	Non-survivor
Admission glucose < 100 mg/dL	386 (10,7)	41 (11,0)	360 (14,0)	41 (11,0)
Admission glucose < 150 mg/dL	1.756 (48,9)	114 (6,0)	651 (25,3)	71 (11,0)
Admission glucose < 200 mg/dL	1.111 (30,9)	76 (7,0)	205 (8,0)	30 (15,0)
Admission glucose < 250 mg/dL	756 (21,0)	56 (7,0)	97 (3,8)	19 (20,0)
Admission glucose < 300 mg/dL	527 (14,7)	42 (8,0)	47 (1,8)	13 (28,0)

CI: confidence interval. *Odds ratio of death of non-diabetes vs diabetes.

monitorización seriada de glicemia ha demostrado ser esencial para la toma de decisiones en el paciente crítico. Se recomienda el análisis de sangre arterial o venosa por sobre la muestra de sangre capilar debido a que las lecturas de los glucómetros capilares son inexactas en estos pacientes; sin embargo, si no se disponen de métodos de monitorización continua, siguen siendo de gran utilidad evitando retrasos en la toma de decisiones⁴⁷.

En la última década se han desarrollado nuevas técnicas de medición seriada de glicemia, tales como monitorización subcutánea continua⁴⁸ y medición online a través de un catéter venoso central con membrana de micro diálisis⁴⁹. Esta última tiene la particularidad de no ser influida por la perfusión tisular y tendría especial importancia en la prevención de la variabilidad de los eventos de hipo- e hiperglicemia.

Protocolo de manejo

En general, la utilización de protocolos de tratamiento unifica conductas terapéuticas y mejora los resultados clínicos. En el contexto de la hiperglicemia, el uso de protocolos de infusión de insulina disminuye el tiempo para alcanzar los valores objetivo de la glicemia y reduce los eventos de hipoglicemia^{47,50}.

Se han propuesto diferentes protocolos de infusión de insulina sin que exista en la actualidad un consenso. No obstante, los mejores protocolos incluyen el monitoreo constante de la glicemia y de la tasa de infusión de insulina, ajustes que consideran los valores de glicemia previos y actuales. El uso de algoritmos computarizados provee los mejores resultados en la mantención de niveles

estables de glicemia, estandarizando los tiempos de ajuste de dosis, disminuyendo los errores de cálculo y minimizando los eventos de hipoglicemia⁵¹.

Los ensayos con monitoreo continuo de glicemia en conjunto con el uso de protocolos automatizados han sido evaluados en el manejo de la disglucemia en pacientes diabéticos crónicos y podrían representar una de las mejores alternativas para enfrentar la hiperglicemia de estrés en pacientes críticos.

Considerando las herramientas con las que se disponen en la mayoría de los centros hospitalarios, recomendamos el desarrollo e implementación de un protocolo de manejo acorde a esta realidad. Este protocolo debiera considerar: antecedentes como diabetes mellitus o insulino-resistencia previa, estado de *shock*, fuente de nutrientes, valores previos y actuales de glicemia, entre otros. Además, idealmente, utilizar la monitorización continua de la glicemia y, de no ser posible, realizar las mediciones de glicemia utilizando muestras sanguíneas arterial o venosa por sobre de la capilar.

Es importante, por otro lado, resaltar que el éxito de un protocolo de manejo clínico depende en gran manera de la capacitación intensiva y constante del personal responsable de su aplicación.

Perspectivas a futuro

La glicemia en la terapia intensiva tiene un rol relevante en el desenlace de los pacientes. La mantención de valores de normo glicemia ha modificado en forma favorable el impacto de ésta sobre la morbimortalidad.

La mayor comprensión del mecanismo fisiopatológico, así como la valoración individual de cada paciente son vitales para el desarrollo de una estrategia para el enfrentamiento de la hiperglicemia en el paciente crítico. El trabajo de nuestro grupo está enfocado en la búsqueda de nuevos mecanismos patogénicos de insulino-resistencia, el que podría ampliar en un futuro las opciones terapéuticas para estos pacientes.

Si bien las mayores dificultades actuales para el manejo de la hiperglicemia en UCI son la falta de consenso entre los diferentes protocolos y la baja disponibilidad de dispositivos de medición continua de glicemia, el desarrollo e implementación de protocolos de manejo mejora los resultados clínicos, aun cuando requiere del esfuerzo colectivo del equipo de trabajo para lograr la adherencia. El protocolo de infusión de insulina ideal es aquel en el cual todo el staff tanto médico como de enfermería ha recibido entrenamiento intensivo así como aquel que permite conseguir los valores de glicemia propuestos con el menor número de eventos de hipoglicemia⁵⁰.

En los pacientes críticos, aun cuando la aplicación del monitoreo continuo de la glicemia está en desarrollo, los datos disponibles demuestran un impacto beneficioso en la morbilidad con la implementación de esta estrategia. Proponemos que su uso en conjunto con la implementación de protocolos automatizados podría representar a futuro la mejor opción de manejo de esta problemática.

Referencias

- Bernard C: *Lecons sur les Phenomenes de la Vie Communs aux Animaux et aux Vegetaux*. Paris, France: JB Bailliere et fi ls; 1878.
- Manzanares W, Aramendi I. Hiperglucemia de estrés y su control con insulina en el paciente crítico: evidencia actual. *Med Intensiva* 2010; 34 (4): 273-81.
- 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.
- Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association Consensus Statement on Inpatient Glycemic Control. *Diabetes Care* 2009; 32 (6): 1119-31.
- Cely CM, Arora P, Quartin AA, Kett DH, Schein RM. Relationship of baseline glucose homeostasis to hyperglycemia during medical critical illness. *Chest* 2004; 126: 879-87.
- Kosiborod M, Inzucchi SE, Krumholz HM, Xiao L, Jones PG, Fiske S, et al. Glucometrics in patients hospitalized with acute myocardial infarction: defining the optimal outcomes-based measure of risk. *Circ* 2008; 117: 1018-27.
- Zauner A, Nimmerrichter P, Anderwald C, Bischof M, Schneeweiss B, Zauner C. Severity of insulin resistance in critically ill medical patients. *Metabolism* 2007; 56 (1): 1-5.
- Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart GK, Hegarty C, et al. Blood glucose concentration and outcome of critical illness: the impact of diabetes. *Crit Care Med* 2008; 36: 2249-55.
- Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 978-82.
- Smith FG, Sheehy AM, Vincent JL, Coursin DB. Critical illness-induced dysglycaemia: diabetes and beyond. *Crit Care* 2010; 14 (6): 327.
- Wu C, Wang X, Yu W, Tian F, Liu S, Li P, et al. Hypermetabolism in the Initial Phase of Intensive Care Is Related to a Poor Outcome in Severe Sepsis Patients. *Ann Nutr Metab* 2015; 66 (4): 188-95.
- Finney SJ, Zekveld C, Elia A, Evans TW. Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA* 2003; 290 (15): 2041-7.
- Krinsley JS. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc* 2003; 78 (12): 1471-8.
- Fan J, Li YH, Wojnar MM, Lang CH. Endotoxin-induced alterations in insulin-stimulated phosphorylation of insulin receptor, IRS-1, and MAP kinase in skeletal muscle. *Shock* 1996; 6 (3): 164-70.
- Shepherd PR, Kahn BB. Glucose transporters and insulin action implications for insulin resistance and diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999; 341: 248-57.
- Posner, Barry I. *Insulin Signalling: The Inside Story*. *Can J Diabetes* 2017; 41: 108-13.
- Hubbard SR. The insulin receptor: both a prototypical and atypical receptor tyrosine kinase. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2013; 5 (3).
- Michie HR. Metabolism of sepsis and multiple organ failure. *World J Surg* 1996; (4): 460-4.
- Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* 2001; 414 (6865): 799-806.

20. Taniguchi CM, Emanuelli B, Kahn CR. Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action. *Nat Rev Mol Cell* 2006; 7 (2): 85-96.
21. Mizock BA. Alterations in fuel metabolism in critical illness hyperglycemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2001; 15: 533-51.
22. Dungan K, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycemia. *Lancet* 2009; 373: 1798-807.
23. Barth E, Albuszies G, Baumgart K, Matejovic M, Wachter U, Vogt J, et al. Glucose metabolism and catecholamines. *Crit Care Med* 2007; 35 (9): S508-18.
24. Ishizuka K, Usui I, Kanatani Y, Bukhari A, He J, Fujisaka S, et al. Chronic tumor necrosis factor-alpha treatment causes insulin resistance via insulin receptor substrate-1 serine phosphorylation and suppressor of cytokine signaling-3 induction in 3T3-L1 adipocytes. *Endocrinology* 2007; 148 (6): 2994-3003.
25. Grimble RF. Inflammatory status and insulin resistance. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002; 5: 551-9.
26. Nakamura M, Oda S, Sadahiro T, Watanabe E, Abe R, Nakada TA, et al. Correlation between high blood IL-6 level, hyperglycemia, and glucose control in septic patients. *Crit Care* 2012; 16 (2): R58.
27. Lu G, Cui P, Cheng Y, Lu Z, Zhang L, Kissoon N. Insulin Control of Blood Glucose and GLUT4 Expression in the Skeletal Muscle of Septic Rats. *The West Indian Medical Journal* 2015; 64 (2): 62-70.
28. He J, Usui I, Ishizuka K, Kanatani Y, Hiratani K, Iwata M, et al. Interleukin-1alpha inhibits insulin signaling with phosphorylating insulin receptor substrate-1 on serine residues in 3T3-L1 adipocytes. *Mol Endocrinol* 2006; 20 (1): 114-24.
29. Kim JJ, Sears DD. TLR4 and Insulin Resistance. *Gastroenterology Research and Practice* 2010; 212563.
30. Gamelli RL, Liu H, He LK, Hofmann CA: Alterations of glucose transporter mRNA and protein levels in brain following thermal injury and sepsis in mice. *Shock* 1994; 1: 395-400.
31. Maratou E, Dimitriadis G, Kollias A, Boutati E, Lambadiari V, Mitrou P, et al. Glucose transporter expression on the plasma membrane of resting and activated white blood cells. *Eur J Clin Invest* 2007; 37: 282-90.
32. Marik PE, Bellomo R. Stress hyperglycemia: an essential survival response. *Crit Care* 2013; 17: 305.
33. Belfiore A, Frasca F, Pandini G, Sciacca L, Vigneri R. Insulina receptor isoforms and insulin receptor/insulin-like growth factor receptor hybrids in physiology and disease. *Endocr Rev* 2009; 30 (6): 586-623.
34. Luengo C, Guerrero J. Modificación de la expresión de las isoformas del receptor de insulina: ¿otro mecanismo de insulino-resistencia en pacientes críticos?. Congreso XXXIV Chileno Medicina Intensiva, Coquimbo noviembre 2016.
35. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, Van Wijngaerden E, Bobbaers H, Bouillon R. Intensive Insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006; 54: 449-61.
36. Van den Berghe G, Wilmer A, Milants I, Wouters PJ, Bouckaert B, Bruyninckx F, et al. Intensive insulin therapy in mixed medical/ surgical intensive care units: Benefit versus harm. *Diabetes* 2006; 55: 3151-9.
37. Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360: 1283-97.
38. Finfer S, Liu B, Chittock DR, Norton R, Myburgh JA, McArthur C, et al. Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. *N Engl J Med* 2012; 367: 1108-18.
39. Griesdale DE, et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *Can Med Assoc J* 2009; 180: 821-7.
40. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, Moerer O, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358: 125-39.
41. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017; 43 (3): 304-77.
42. Schuetz P, Jones AE, Howell MD, Trzeciak S, Ngo L, Younger JG, et al. Diabetes is not associated with increased mortality in emergency department patients with sepsis. *Ann Emerg Med* 2011; 58 (5): 438-44.
43. Chao H-Y, Liu P-H, Lin S-C, Chen C-K, Chen J-C, Chan Y-L, et al. Association of In-Hospital Mortality and Dysglycemia in Septic Patients. *PLoS ONE* 2017; 12 (1): e0170408.
44. Finfer S, Wernerman J, Preiser JC, Cass T, Desai T, Hovorka R, et al. Clinical review: Consensus recommendations on measurement of blood glucose and reporting glycemic control in critically ill adults. *Crit Care* 2013; 17 (3): 229.
45. Leelarathna L, English SW, Thabit H, Caldwell K, Allen JM, Kumareswaran K, et al. Feasibility of fully automated closed-loop glucose control using continuous subcutaneous glucose measurements in critical illness: a randomized controlled trial. *Crit Care* 2013; 17(4): R159.
46. Ali NA, O'Brien JM, Dungan K, Phillips G, Marsh CB,

- Lemeshow S, et al. Glucose variability and mortality in patients with sepsis. *Critical Care Medicine* 2008; 36 (8): 2316-21.
47. Saberi F, Heyland D, Lam M, Rapson D, Jeejeebhoy K. Prevalence, incidence, and clinical resolution of insulin resistance in critically ill patients: an observational study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2008; 32 (3): 227-35.
 48. Wilson M, Weinreb J, Hoo GW. Intensive insulin therapy in critical care: a review of 12 protocols. *Diabetes Care* 2007; 30: 1005-11.
 49. Blix C, Rooyackers O, Isaksson B, Wernerman J. Continuous on-line glucose measurement by microdialysis in a central vein. A pilot study. *Crit Care* 2013; 17 (3): R87.
 50. Bagry HS, Raghavendran S, Carli F. Metabolic syndrome and insulin resistance: perioperative considerations. *Anesthesiology* 2008; 108 (3): 506-23.
 51. Krikorian A, Ismail-Beigi F, Moghissi ES. Comparisons of different insulin infusion protocols: a review of recent literature. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2010; 13 (2): 198-204.