

Perioperative glucose control: living in uncertain times—Continuing Professional Development

Martin Girard, MD · Thomas Schricker, MD, PhD

Received: 27 September 2010/Accepted: 15 December 2010/Published online: 22 January 2011
© Canadian Anesthesiologists' Society 2011

Abstract

Purpose Hyperglycemia occurs frequently in surgical patients. The objective of this Continuing Professional Development (CPD) module is to review glucose physiology and pathophysiology and provide an update on the practical management of perioperative glucose based on recently published randomized controlled trials (RCTs).

Principal findings In the mid 2000s, several professional medical organizations recommended the implementation of strict glucose control (glucose concentrations 4.4 to 6.1 mmol·L⁻¹). However, the publication of new randomized controlled trials has dampened the initial enthusiasm. While the optimal glucose target range remains a matter of debate, hyperglycemia has been associated with increased

morbidity and mortality in a variety of clinical settings. However, strict glucose control is associated with a sixfold increase in episodes of severe hypoglycemia (glucose levels < 2.2 mmol·L⁻¹), which has also been linked with increased mortality. For critically ill patients, the American Diabetes Association and the American Association of Clinical Endocrinologists recommend aiming for a blood glucose level from 7.8 to 10.0 mmol·L⁻¹. While no specific target range can be recommended as yet during major surgery, glucose levels should be kept < 10.0 mmol·L⁻¹. In critically ill patients, glucose measured from capillary blood may give a falsely elevated value, so arterial blood sampling is preferred when measuring glucose. Frequent arterial blood glucose determination using an arterial blood gas analyzer or an International Organization for Standardization (ISO) 15197-compliant glucometer is crucial to avoid and detect deleterious hypoglycemic episodes.

Conclusions Although there is agreement that both hyperglycemia and hypoglycemia are deleterious, there is no consensus on the target glucose values to enhance clinical outcomes.

M. Girard, MD (✉)

Department of Anesthesiology, Notre-Dame Hospital, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, 1560, Sherbrooke St East, Montreal, QC H2L 4M1, Canada
e-mail: martin.girard@umontreal.ca

M. Girard, MD

Division of Critical Care, Notre-Dame Hospital, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Montreal, QC, Canada

M. Girard, MD

Department of Anesthesiology, Université de Montréal, Montreal, QC, Canada

T. Schricker, MD, PhD

Department of Anesthesia, Royal Victoria Hospital, McGill University Health Centre, Montreal, QC, Canada

T. Schricker, MD, PhD

Department of Anesthesia, McGill University, Montreal, QC, Canada

Objectives of the Continuing Professional Development (CPD) module

1. To understand basic glucose physiology and the pathophysiological changes leading to stress hyperglycemia;
2. To predict the impact of anesthetic management on serum glucose levels;
3. To become acquainted with the uncertainty regarding the optimal glucose target range;
4. To develop steps to minimize the occurrence of hypoglycemia; and

5. To choose a validated glucose control algorithm and implement a proper glucose monitoring strategy.

Introduction and overview

In Canada, the number of patients diagnosed with diabetes mellitus increased by 70% from 1998 to 2005, and it is expected to increase further. In 2006, 10% of all hospital admissions were related to diabetes mellitus or its complications. In addition, a significant proportion of critically ill patients and non-diabetic patients undergoing major surgery develop stress-induced hyperglycemia (fasting glucose $> 6.9 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ or random glucose $> 11.1 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$). Hence, physicians are increasingly confronted with the challenges of glucose management during and after surgery. Historically, the aim of perioperative glucose control, in contrast to strategies proposed for the medical patient population, has been to keep glucose levels $< 10.0 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$, the renal threshold for glucose excretion. The results of the Leuven trial¹ published in 2001 significantly changed metabolic in-hospital patient care. The trial compared strict glucose control (4.4 to $6.1 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$) with traditional management ($< 10 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$) in a surgical critical care unit and reported a 42% decrease in mortality rate using strict glucose control. Subsequently, several professional medical organizations recommended the implementation of strict glucose control. However, the recent publication of the NICE-SUGAR study, which was conducted mostly in medical patients, has dampened the initial enthusiasm by reporting no difference in mortality with strict glucose control compared with traditional management.²

This review article will present relevant aspects of the physiology of glucose metabolism, summarize the evidence for and against strict glucose control, and highlight some practical aspects of glucose management in surgical patients.

Physiology of glucose metabolism

Glucose control

In healthy individuals, basal plasma glucose levels are tightly maintained between 3.3 and $6.4 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$. Under fasting conditions, normoglycemia is obtained through a fine balance between glucose production and utilization.

Glucose production comprises gluconeogenesis, resulting from the metabolism of lactate, pyruvate, glycerol, and glucogenic amino acids, and glycogenolysis, resulting from the breakdown of glycogen. The liver, the only organ storing significant amounts of glycogen, is mainly responsible for

the production of glucose. Although the kidney is also capable of synthesizing glucose, its contribution is usually small. Gluconeogenesis accounts for 50% of the whole body glucose production after a meal and up to 100% after 46 hr of fasting. Unlike intestines and kidneys where glucose transport is energy dependent, cellular glucose uptake in other organs relies on carrier-mediated diffusion. Specialized membrane glucose transport proteins (GLUT 1 to 12) facilitate cellular glucose uptake. While basal glucose uptake is mediated by GLUT-1, the liver, pancreas, and brain require other GLUT isoforms. Skeletal muscle cells, cardiomyocytes, and adipocytes depend on GLUT-4 and on the presence of insulin for as much as 50% of their glucose uptake. Upon binding to the insulin cell surface receptor (Fig. 1), insulin prompts its autophosphorylation, which in turn activates the phosphatidylinositol 3-kinase pathway and

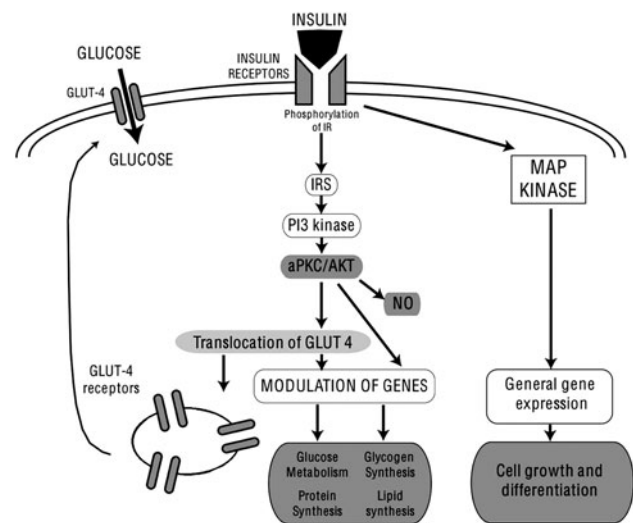


Fig. 1 Signal transduction pathway of insulin. Insulin exerts its action through the cell-surface insulin receptor (IR). Binding of insulin to its receptor activates a series of complex phosphorylation reactions that can be grouped loosely into the metabolic and the proliferative pathways. The metabolic pathway involves phosphatidylinositol-3 (PI3) kinase, whereas the proliferative pathway involves mitogen-activated protein kinase (MAP kinase). IRS = insulin receptor substrate; aPKC/AKT = atypical protein C; GLUT-4 = glucose transporter 4; NO = nitric oxide. Adapted from: Akhtar S, Barash PG, Inzucchi SE. Scientific principles and clinical implications of perioperative glucose regulation and control. *Anesth Analg* 2010; 110: 478-97⁵

Fig. 1 Voie signalisation de l'insuline. L'insuline exerce son action par le récepteur d'insuline (IR) à la surface de la cellule. La liaison de l'insuline à son récepteur active une série de réactions de phosphorylation complexes qui peuvent être grossièrement regroupées en voies métaboliques et prolifératives. La phosphatidylinositol-3 (PI3) kinase intervient dans la voie métabolique, alors que la protéine kinase activée par les mitogènes intervient dans la voie proliférative (kinase MAP). IRS = substrat du récepteur de l'insuline; aPKC/AKT = protéine atypique C; GLUT-4 = transporteur du glucose 4; NO = oxyde nitrique. Adapté de : Akhtar S, Barash PG, Inzucchi SE. Scientific principles and clinical implications of perioperative glucose regulation and control. *Anesth Analg* 2010; 110: 478-97⁵

triggers the translocation of intracellular GLUT-4 to the cell surface.

In addition to its modifying effect on glucose uptake and utilization, insulin controls glycemia by stimulating hepatic glycogen synthesis and reducing gluconeogenesis. Hormones, such as catecholamines, glucagon, cortisol, and growth hormone affect glucose homeostasis, either directly or indirectly, by inhibiting insulin secretion and/or counteracting its peripheral action. Sensor cells located in the vena cava and the portal vein also contribute to glucose control. An increase in glucose levels stimulates vagal nerve activity, which leads to enhanced insulin secretion and decreased sympathetic tone.

Stress hyperglycemia: pathophysiology and clinical implications

Stress hyperglycemia usually refers to the increased glucose level seen in ill patients who are not known to be diabetic. The hyperglycemic response to surgery has long been recognized to depend on the type, severity, and extent of tissue trauma. In fasting patients undergoing elective intraperitoneal procedures, glucose levels typically increase between 7 to 10 mmol·L⁻¹. During cardiac surgery, the disturbance of glucose homeostasis is severe, mainly due to the profound inflammatory alterations of cardiopulmonary bypass, with glucose values frequently exceeding 15.0 mmol·L⁻¹ in non-diabetic patients and 20.0 mmol·L⁻¹ in diabetic patients.

Hyperglycemia is related to the stress-induced release of counter-regulatory hormones and pro-inflammatory cytokines (tumour necrosis factor-alpha, interleukin-1, interleukin-6) creating a state of impaired insulin sensitivity, the so-called “diabetes of injury”. These metabolic derangements are severe enough to produce insulin resistance for up to two weeks after abdominal surgery. Traditionally, the hyperglycemic response to surgery has been regarded as adaptive and beneficial because it ensures the continuous provision of glucose for tissues that are glucose dependent, particularly the brain, red blood cells, and immunity cells.

A growing body of evidence, however, indicates that even moderate increases in blood glucose are associated with adverse outcomes after surgery. Patients on general surgical wards showing glucose concentrations > 7.0 mmol·L⁻¹ had an 18-fold greater in-hospital mortality than patients who were normoglycemic. Various levels of acute hyperglycemia have been linked to an increased incidence of deep sternal infections after cardiac procedures, allograft rejection after renal transplantation, and functional deterioration following cerebrovascular accidents.³ Hyperglycemia presumably contributes to increased mortality in critically ill patients, and after myocardial infarction, stroke, and open heart

surgery.³ Acute hyperglycemia, through the manipulation of nitric oxide synthase activity and the angiotensin II pathway, limits vascular reactivity and suppresses the immune system by inactivating immunoglobulins and inhibiting neutrophil chemotaxis/phagocytosis.

There is evidence to suggest that blood glucose variability, rather than its absolute value, is a predictor of mortality in critical care. Using the standard deviation of glucose levels as a marker, mortality in the highest glucose variability quartile was found to be five times higher than the mortality of patients in the lowest variability quartile.⁴

Anesthesia and stress hyperglycemia

Opioids, especially when administered in large doses and neuraxial blockade techniques, including spinal and epidural anesthesia, have been shown to blunt the hyperglycemic response to surgery.⁵ On the other hand, some anesthetic agents aggravate hyperglycemia. While intravenous anesthetics, such as propofol, appear to have no effect, volatile anesthetics are capable of impeding the glucose-induced inhibition of adenosine triphosphate-sensitive potassium channels in pancreatic beta cells and, thus, reduce insulin secretion.⁶ The administration of glucocorticoids, even in doses commonly used for the prophylaxis of postoperative nausea and vomiting, as well as catecholamines and dextrose-containing intravenous fluids further exacerbate stress hyperglycemia.

Strict glucose control: pros and cons

Clinical trials

In a study by Van den Berghe *et al.* in 2001, insulin was titrated to achieve strict glucose control instead of traditional management, and results showed a significantly improved survival rate in a population made up largely of cardiac surgical patients.¹ Other benefits included a decrease in many complications, including dialysis requirement, bloodstream infections, transfusions, critical-illness polyneuropathy, duration of mechanical ventilation, and length of stay in the intensive care unit (ICU). Only patients staying longer than five days in the ICU benefited from this therapy, with the greatest mortality reduction seen in patients suffering from multiple-organ failure due to sepsis. Several authors proposed that strict maintenance of normoglycemia *per se* was responsible for these impressive benefits, not the administration of insulin.^{7,8}

In 2006, the same group applied a similar strict glucose control strategy to medical ICU patients but failed to demonstrate any effect on in-hospital mortality. A higher rate of severe hyperglycemic episodes (glucose < 2.2

mmol·L⁻¹) may have offset the potential survival benefits of strict glucose control in this patient population. Yet, morbidity was still reduced in the strict glucose control group, as demonstrated by a shortened duration of mechanical ventilation and ICU and hospital stay as well as a lesser need for dialysis. In a predefined subgroup analysis of patients requiring intensive care for more than three days, both ICU and in-hospital mortality were decreased. However, a trend towards an increased mortality was observed in patients staying in the ICU for fewer than three days.

Since then, a number of randomized controlled trials (RCT) have been published involving different patient populations. More recently, the NICE-SUGAR study, which enrolled over 6,000 mixed surgical-medical ICU patients, reported an increased mortality in patients assigned to strict glucose control compared with traditional management.² One study evaluated the influence of attempted glycemic control restricted to the intraoperative period; after elective cardiac procedures, there was no reduction in the risk of morbidity or mortality in the strict control group, and there was an increased incidence of stroke.⁹ As in the NICE-SUGAR and other studies, the glycemic target, i.e., normoglycemia, could not be achieved despite the implementation of complex insulin administration algorithms.

While there seems to be no benefit on overall mortality with strict glycemic control compared with traditional management, meta-analyses^{10–12} concluded that subgroups of patients may benefit, especially patients undergoing cardiac surgery and requiring prolonged surgical intensive care (Fig. 2). It is worth noting that only one study assessing outcomes after surgery, the first Leuven trial,¹ has achieved the goal of maintaining strict glucose control. Presently, there is an ongoing two-centre trial to evaluate the effect of strict preservation of normoglycemia during cardiac surgery using large doses of insulin.^A

The risk of hypoglycemia

Unlike virtually all other organs, the brain is totally dependent on glucose for its energy supply. Severe hypoglycemia can induce loss of consciousness, seizures, permanent neurologic damage, and death. While spontaneously occurring hypoglycemic episodes are associated with poor outcome, the significance of iatrogenic hypoglycemia is less clear. Human data are scarce and restricted to case series describing brain damage following accidental insulin overdose. Recurrent episodes of moderate

hypoglycemia (2.0 to 3.0 mmol·L⁻¹) have been linked to persistent impairment of cognitive performance and mood disturbance.¹³

Trials implementing strict glucose control algorithms have reported a roughly sixfold increased risk of severe hypoglycemia. Glucose control in unconscious patients in the operating room or in the ICU is complicated by the lack of autonomic and neuropsychiatric signs that normally occur with moderate hypoglycemia. In order to avoid or limit the duration of hypoglycemic episodes, frequent glucose measurements are necessary (*vide infra*). While human error is probably the most important cause of iatrogenic hypoglycemia, other risk factors include renal failure requiring renal replacement therapy, mechanical ventilation, liver failure, and sepsis.

Perioperative glucose management: practical aspects

Preoperative considerations

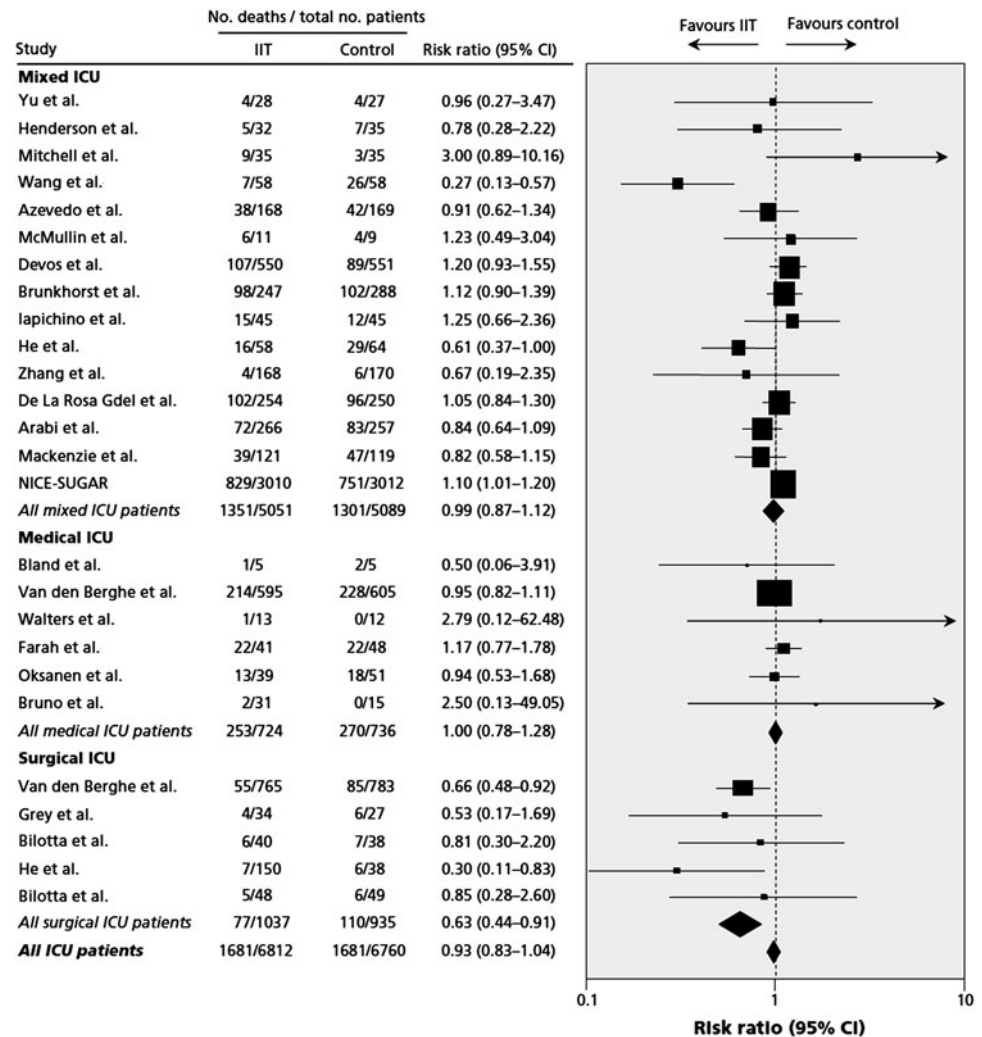
Although most hyperglycemic patients presenting for surgery are known to be diabetic, there is recent evidence to suggest that a relatively large proportion of presumably non-diabetics show altered glucose homeostasis. According to the results of a prospective audit, > 25% of patients without diagnosis of diabetes mellitus show increased fasting blood glucose levels before elective surgical procedures.¹⁴ It is estimated that 2.8% to 10% of the population have undiagnosed diabetes, and nearly 60% of hyperglycemic patients admitted by an emergency department with no history of the disorder will be diagnosed with diabetes within the following year.¹⁵ Recent evidence suggests that the quality of preoperative glycemic control in diabetic patients may be relevant to outcome. Poor preoperative glycemic control, illustrated by a glycosylated hemoglobin (Hb_{A1C}) level (a marker of glucose control) > 6.5% (normal is < 6%), over the previous two to three months was associated with an increased risk of serious complications after open heart surgery.¹⁶

When preparing diabetic patients for elective surgery (Table 1), it is recommended that no oral hypoglycemic agents be taken the morning of surgery; the longer-acting first-generation sulfonylurea chlorpropamide (DiabineseTM) should be stopped 24 hr earlier. For patients on multiple daily doses of insulin who are undergoing short morning procedures and expected to resume eating the same day, it is reasonable to withhold the short-acting insulin while administering half to two-thirds of the patient's usual intermediate or long-acting insulin dose. The use of continuous insulin infusions is preferable for longer operations, for procedures scheduled later in the day, or for cases that do not permit early oral food intake.¹⁷

^A *ClinicalTrials.gov*. Outcomes Study of Hyperinsulinemic Glucose Control in Cardiac Surgery. Available from URL: <http://www.clinicaltrial.gov/ct2/show/NCT00524472> (accessed November 2010).

Fig. 2 Risk ratios of mortality in clinical trials comparing intensive insulin therapy with conventional glycemic control stratified by type of intensive care unit (ICU) setting. Reproduced with permission from: *Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM, et al.* Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ* 2009; 180: 821-7¹¹

Fig. 2 Rapport de cote de mortalité dans les études cliniques comparant une insulinothérapie intensive à un contrôle conventionnel de la glycémie; stratification par type de contexte d'unité des soins intensifs (USI). Reproduit avec la permission de : *Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM, et al.* Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ* 2009; 180: 821-7¹¹



Most type 1 diabetic patients have virtually no endogenous insulin secretion, in contradistinction to type 2 diabetics who exhibit various levels of insulin resistance. Thus, it is not advisable to withhold insulin completely in type 1 diabetic patients, because lack of insulin may provoke ketoacidosis. Type 1 diabetic patients undergoing short morning procedures that allow early postoperative oral food intake can be treated as described above. For all other situations, continuous administration of intravenous insulin should be considered, taking into account that insulin sensitivity is normal in type 1 diabetics.¹⁷

Blood glucose monitoring¹⁸

Rapidly available and accurate glucose measurement is mandatory for the successful implementation of any glucose control strategy in surgical patients. Both the type of device being used and the site where the blood is sampled are important.

Point-of-care testing (POCT) devices vs central laboratory (CL) devices

Handheld POCT devices were introduced in the 1970s to allow diabetic patients easy self-monitoring. As such, these machines were, and still are, not required to provide the same degree of precision as CL devices. It is important to recognize that POCT devices measure whole blood glucose whereas CL devices measure plasma glucose. Plasma glucose is usually 11% greater than whole blood glucose because the concentration of glucose is less in red blood cells than in plasma. To decrease the risk of misinterpretation, most handheld POCT devices are calibrated to report plasma values based on a normal hematocrit. As expected, hematocrit changes have an impact on the glucose value; low hematocrits artificially raise the value and high hematocrits lower the value. This difference may account for up to 30%¹⁹ of the actual glucose value. Some of the newer POCT devices, e.g., the StatStripTM and

Table 1 Preoperative management of type 1 and type 2 diabetic patients

Type 1		
Insulin	<p>Short morning cases where the patient can be expected to resume eating in a short period of time</p> <ul style="list-style-type: none"> • Long cases • Afternoon or evening cases • Early oral food intake not permitted • Poor glycemic control 	<p>On the morning of surgery</p> <ul style="list-style-type: none"> • Withhold short-acting insulin • Give 1/2 to 2/3 of the patient's usual intermediate or long-acting insulin <p>Start an intravenous insulin infusion</p> <p>NOTE: To avoid ketoacidosis, do not withhold insulin in type 1 diabetic patients.</p>
Type 2		
Oral hypoglycemics	<ul style="list-style-type: none"> • All cases 	<p>Withhold all oral hypoglycemics on the day of surgery (chlorpropamide should be stopped the day before surgery).</p>
Insulin	<p>Short morning cases where the patient can be expected to resume eating in a short period of time</p> <ul style="list-style-type: none"> • Long cases • Afternoon or evening cases • Early oral food intake not permitted • Poor glycemic control 	<p>On the morning of surgery</p> <ul style="list-style-type: none"> • Withhold short-acting insulin • Give 1/2 to 2/3 of the patient's usual intermediate or long-acting insulin <p>Start an intravenous insulin infusion</p>

Accu-Chek Aviva™, incorporate extra electrodes that actually measure hematocrit and thus provide properly calibrated plasma glucose measurements.

All methods used in POCT or CL devices rely on assays based on enzymatic reactions. Current POCT devices use glucose oxidase (GO) or glucose dehydrogenase (GDH). Generally, the newer GDH-based devices are seen as more robust and resistant to interference than the older GO-based devices. Interferences have been described for vitamin C, acetaminophen, dopamine, mannitol, uric acid, and bilirubin. In 2005, the U.S. Food and Drug Administration (FDA) issued a warning of falsely elevated glucose values when using GDH-pyrroloquinoline quinone (PDQ)-based devices due to cross-reactivity with maltose. Caution should be exercised when administering certain types of intravenous immunoglobulins containing maltose, or icodextrin, which is metabolized to maltose, as part of peritoneal dialysis.

According to a draft guidance document²⁰ issued by the FDA in 2006, manufacturers of handheld POCT devices should “clarify that critically ill patients [...] should not be tested with blood glucose meters because inaccurate results may occur”. More stringent regulations are available in the form of the International Organization for Standardization (ISO) 15197 standard, but they are not yet mandated. Initial

evaluations of newer POCT models that measure hematocrit and comply with the ISO 15197 standard are encouraging.

Finally, although not available in all care units, the accuracy of arterial blood gas analyzers is considered comparable with that of CL devices.

Sampling site

Under physiologic conditions, arterial blood glucose is 0.3 mmol·L⁻¹ greater than capillary blood glucose and 0.6 mmol·L⁻¹ greater than venous blood glucose. While venous plasma glucose measurements are required for the diagnosis of diabetes mellitus, no recommendations exist in the context of insulin therapy in critically ill and surgical patients.

The accuracy (Fig. 3) of capillary blood glucose measurements is compromised in hemodynamically unstable patients receiving vasopressors or in patients following major surgery.²¹ This imprecision can be the potential cause of a dangerous overestimation of plasma glucose and an insulin overdose. On the other hand, amperometric GO-based POCT devices may underestimate the glucose levels in arterial well-oxygenated blood samples (PaO₂ > 100 mmHg) by up to 15%.

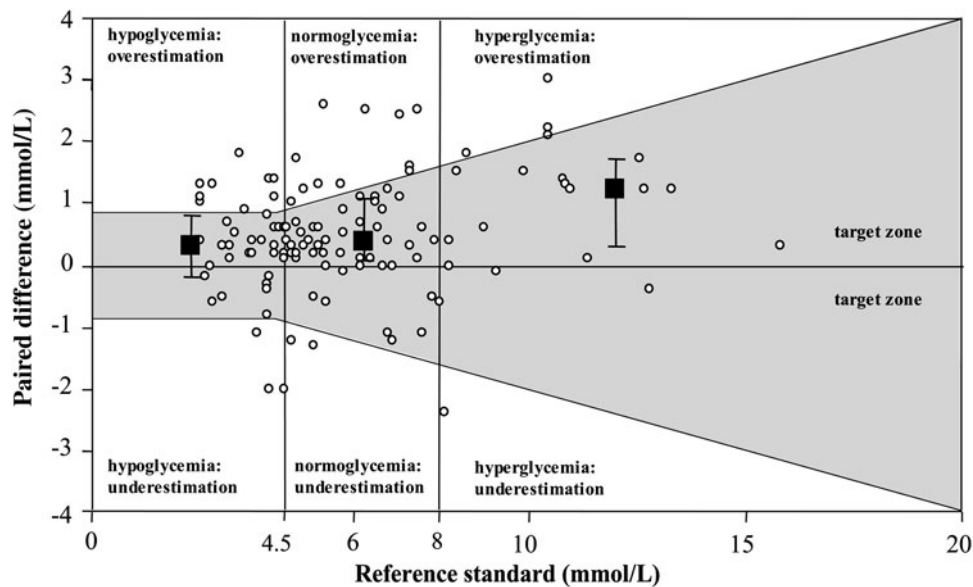


Fig. 3 Paired differences ($n = 118$) for 30 critically ill patients between analysis of capillary blood with a point-of-care testing device (Accu-Chek InformTM) and analysis of arterial blood with a central laboratory device. Paired differences were calculated by subtracting central laboratory device values from capillary sample values. Medians and interquartile ranges are presented for three predefined blood glucose strata. Compliance with the ISO 15197 standard requires that 95% of all glucose values both under and over 4.2 mmol·L⁻¹ fall within the dark gray target zone. Adapted from: Kanji S, Buffie J, Hutton B, et al. Reliability of point-of-care testing for glucose measurement in critically ill adults. Crit Care Med 2005; 33: 2778-85²¹

Fig. 3 Différences appariées ($n = 118$) pour 30 patients en état critique entre l'analyse du sang capillaire avec un appareil d'analyses de biologie délocalisées (Accu-Chek InformTM) et l'analyse du sang artériel avec un appareil de laboratoire central. Les différences appariées ont été calculées en soustrayant les valeurs obtenues avec l'appareil de laboratoire central des valeurs des échantillons capillaires. Les médianes et les écarts interquartiles sont présentés pour trois couches de glycémie prédéfinies. Pour être conformes à la norme ISO 15197, 95 % de toutes les valeurs de glycémie inférieures et supérieures à 4,2 mmol·L⁻¹ doivent se situer dans la zone cible gris foncé. Adapté de : Kanji S, Buffie J, Hutton B, et al. Reliability of point-of-care testing for glucose measurement in critically ill adults. Crit Care Med 2005; 33: 2778-85²¹

Clinical impact

The choice of sampling site and measuring device has an impact on the clinical management of glycemia.²¹ In a study of critically ill patients comparing titration of intravenous insulin therapy, based on capillary blood glucose measurements using a handheld POCT device vs arterial blood glucose measurements using a CL device, only 57% of measured glucose values led to the same intervention. This result was especially problematic in the hypoglycemic range where only 26% of measured glucose values resulted in similar changes. A comparison of strategies based on arterial blood glucose levels using a handheld POCT device vs an arterial blood gas analyzer performed better. It is tempting to speculate that such technical issues contributed, at least in part, to the lack of clinical benefits observed in the RCTs following the initial Leuven study. This particular study used arterial blood samples that were processed by a blood gas analyzer alone. Most of the subsequent trials used handheld POCT devices, with some trials using capillary blood samples.

Insulin protocols^{22,23}

Standardization

Standardization of intravenous insulin therapy improves the efficiency and safety of glucose control strategies when compared with physician-directed titration.²⁴ While little data exist to compare the performance of different protocols, a recently developed glycemic penalty index²⁵ may facilitate such evaluations. A recent survey of glucose control protocols highlights similarities with regard to the timely administration of dextrose, the use of a dynamic titration scale (i.e., not using a fixed infusion rate of insulin for a given glucose range), the provision for fasting periods, and the transition period from intravenous to subcutaneous insulin. However, protocols differ on virtually all other aspects. The American Diabetes Association recommends that insulin protocols account for the previous and current glucose level (i.e., its rate of change) as well as the current insulin infusion rate.²⁶ Many protocols have evolved into complex algorithms requiring rather complicated impractical calculations. Unless computerized, such

protocols are time-consuming and error prone. On average, eight to twelve hours are necessary to reach target glucose ranges. More than 20% of studies did not achieve mean glucose levels within $0.3 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ of their stated glycemic goal. Taking into consideration a sixfold increased risk of severe hypoglycemia during the implementation process, new glucose protocols should be implemented cautiously and monitored by regular audits.

Sampling frequency

The American Diabetes Association recommends frequent glucose testing but recognizes that the optimal frequency is not known.²⁶ In patients receiving continuous intravenous insulin therapy, the Surviving Sepsis Campaign recommends that glucose should be measured every one to two hours. Time intervals of four hours are considered acceptable if the insulin infusion rates have been stable. While it is difficult to separate the performance of an actual protocol from its sampling frequency, theoretically, more frequent sampling should result in better glucose control. Preliminary work with continuous glucose measuring devices has demonstrated a dramatic reduction in the number of hypoglycemic episodes in critically ill patients.²⁷ For pharmacodynamic reasons, the rate of insulin infusion should not be titrated more rapidly than every 20 to 30 min. Most recent protocols mandate hourly measurements for patients in the ICU and every 30 to 60 min for patients undergoing major surgery.

Hyperinsulinemic-normoglycemic clamp

In 2004, a “hyperinsulinemic-normoglycemic clamp” technique or GIN therapy, i.e. glucose and insulin

administration while maintaining normoglycemia, was introduced in surgical patients. Using a pre-emptive administration of insulin, together with dextrose at a variable rate titrated to maintain glucose levels from 4.0 to $6.0 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$, normoglycemia was safely and efficaciously maintained in patients undergoing cardiac and major hepatic procedures. In contrast to traditional sliding scales, which dictate changes in the dose of insulin, this strategy modifies the rate of dextrose infusion while insulin is maintained at a constant rate.^{28–30} Subsequent studies documented cardioprotective and anti-inflammatory effects of this technique in patients undergoing coronary artery bypass grafting.^{31,32} While promising, hyperinsulinemic-normoglycemic clamp techniques cannot presently be recommended outside the research setting.

Target values

To date, the optimal glucose level for enhanced clinical outcomes is unknown. Some organizations have issued recommendations for critically ill, perioperative, and cardiac surgery patients (Table 2). Following the publication of the NICE-SUGAR trial, the American Diabetes Association (ADA) and the American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) have published a joint consensus statement defining a target range of 7.8 to $10.0 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ in critical care. Given the suggestion that surgical patients as a subpopulation may benefit from strict glucose control, a RCT of strict vs traditional glycemic control is necessary to identify optimal target glucose concentrations in patients undergoing major surgery. In the interim, avoiding hypoglycemia while keeping glucose levels $< 10.0 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ in all patients undergoing surgery is a reasonable objective.

Table 2 Summary of glucose target ranges recommended by various professional organizations in different clinical settings. All values are in $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$

	European Association for the Study of Diabetes ³³	Canadian Diabetes Association ³⁴	Surviving Sepsis Guidelines ³⁵	Society of Thoracic Surgeons ³⁶	American Diabetes Association & American Association of Clinical Endocrinologists ³⁷
Year published	2007	2008	2008	2009	2009
Cardiac surgery (intraoperative)	4.4 to 6.1	5.5 to 10.0		< 10	
Intensive care unit	4.4 to 6.1	4.5 to 6.0	< 8.3	< 10 < 8.3 (if intensive care unit stay greater than three days)	7.8 to 10.0
Perioperative period		5.0 to 11.0		< 6.1 (fasting) < 10 (random)	< 7.8 (fasting) < 10.0 (random)

Conclusion

- The ADA and AACE recommend a target glycemic range of 7.8 to 10.0 mmol·L⁻¹ for critically ill patients. As yet, no recommendations can be made for glucose management during and after major surgery. In the interim, avoiding hypoglycemia while keeping glucose levels < 10.0 mmol·L⁻¹ is a reasonable objective.
- While the optimal frequency of glucose testing is unknown, it is preferable that glucose levels be monitored every hour in the ICU and every 30 to 60 min during major surgery.
- Due to a risk of overestimation, arterial blood sampling is preferable over capillary blood when measuring glucose in critically ill and surgical patients.
- Arterial blood gas analyzers or newer handheld POCT devices that measure hematocrit and comply with the ISO 15197 standard should be used for bedside glucose measurement.

Clinical case scenario

A 50-yr-old male presents to the operating room (OR) for coronary artery bypass grafting. He presented to the emergency room 24 hr ago because of sudden onset dyspnea and chest pain. His medical history includes essential hypertension, hypercholesterolemia, and end-stage renal failure for which he undergoes peritoneal dialysis. Routine blood tests performed one hour prior to the patient being transferred to the OR showed a venous plasma glucose level of 6.5 mmol·L⁻¹. Before induction, a well-meaning perfusionist draws a blood sample from the radial arterial line that was just inserted and measures a glucose level of 14.2 mmol·L⁻¹ using a handheld glucometer.

Instructions for completing the continuing professional development (CPD) module

1. Read the current article and the references indicated in **bold**.
2. Go to: <https://www.cpass2.umontreal.ca/selfassessmentprogram/> and select the current module (Perioperative glucose control: living in uncertain times).
3. Answer the multiple choice questions regarding the case scenario.
4. Once you have entered all of your answers, you will have access to experts' explanations for all the possible choices.

5. Participants may claim up to four hours of CPD, for a total of eight credits under Section 3 of the CPD program of the Royal College of Physicians and Surgeons of Canada.

Le contrôle périopératoire de la glycémie: vivre à une époque d'incertitude

Résumé

Objectif *L'hyperglycémie est fréquente chez les patients chirurgicaux. L'objectif de ce module de Développement professionnel continu (DPC) est de passer en revue la physiologie et la physiopathologie de la glycémie et de présenter une mise à jour concernant la prise en charge concrète de la glycémie en périopératoire en se fondant sur les études randomisées contrôlées (ERC) récemment publiées.*

Constataions principales *Au milieu des années 2000, plusieurs organisations médicales professionnelles ont recommandé la mise en œuvre d'un contrôle strict de la glycémie (concentrations de 4,4 à 6,1 mmol·L⁻¹). La publication de nouvelles études randomisées contrôlées a toutefois atténué l'enthousiasme initial. Alors que la fourchette cible optimale pour la glycémie est toujours matière à débat, l'hyperglycémie a été associée à une morbidité et une mortalité accrues dans différents contextes cliniques. Toutefois, un contrôle strict de la glycémie est associé à une multiplication par six des épisodes d'hypoglycémie grave (niveaux de glucose < 2,2 mmol·L⁻¹), laquelle est également liée à une augmentation de la mortalité. Chez les patients gravement malades, l'American Diabetes Association et l'American Association of Clinical Endocrinologists recommandent de viser un taux de glycémie situé entre 7,8 et 10,0 mmol·L⁻¹. Bien qu'aucune fourchette cible spécifique ne puisse pour le moment être recommandée en cas de chirurgie majeure, la glycémie devrait être maintenue < 10,0 mmol·L⁻¹. Chez les patients gravement malades, la glycémie mesurée dans le sang capillaire pourrait donner des valeurs faussement élevées, c'est pourquoi il est préférable d'utiliser du sang artériel pour cette mesure. La détermination fréquente de la glycémie dans le sang artériel à l'aide d'un analyseur de gaz sanguin artériel ou d'un glucomètre conforme à la norme ISO 15197 est essentielle afin de prévenir et de détecter les épisodes d'hyperglycémie délétères.*

Conclusion *Bien qu'on s'accorde à dire que l'hyperglycémie et l'hypoglycémie sont toutes deux*

délétères, il n'existe aucun consensus quant aux valeurs cibles de glycémie pour améliorer les devenir cliniques.

Objectifs de ce module de développement professionnel continu (DPC)

1. Comprendre la physiologie de base du glucose et les changements physiopathologiques provoquant l'hyperglycémie de stress;
2. Prédire l'impact de la prise en charge anesthésique sur les niveaux de glucose sérique;
3. Se familiariser avec l'incertitude concernant la fourchette cible optimale pour la glycémie;
4. Mettre en place des étapes afin de minimiser les épisodes d'hypoglycémie; et
5. Choisir un algorithme validé de contrôle de la glycémie et mettre en œuvre une stratégie adaptée de monitoring de la glycémie.

Introduction et contexte

Au Canada, le nombre de patients chez qui on a diagnostiqué un diabète sucré a augmenté de 70 % entre 1998 et 2005, et on s'attend à ce que ce taux augmente encore. En 2006, 10 % de toutes les admissions hospitalières étaient liées au diabète ou à ses complications. De plus, une importante proportion de patients gravement malades et de patients non diabétiques devant subir une chirurgie majeure manifestent une hyperglycémie de stress (glucose à jeun $> 6,9 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ou toute mesure de glucose $> 11,1 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$). Les médecins sont par conséquent de plus en plus souvent confrontés au défi que constitue la prise en charge de la glycémie pendant et après la chirurgie. Traditionnellement, l'objectif du contrôle périopératoire de la glycémie a été, à la différence des stratégies proposées pour les patients médicaux, de maintenir des taux de glucose $< 10,0 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$, le seuil rénal d'excrétion du glucose. Les résultats de l'étude de Louvain,¹ publiée en 2001, ont considérablement modifié les soins métaboliques aux patients hospitalisés. L'étude a comparé un contrôle strict de la glycémie ($4,4$ à $6,1 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$) à une prise en charge conventionnelle ($< 10 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$) dans une unité de soins intensifs chirurgicaux et a rapporté une réduction de 42 % du taux de mortalité lorsqu'un contrôle strict de la glycémie était respecté. Par la suite, plusieurs organisations médicales professionnelles ont recommandé de mettre en œuvre un contrôle strict de la glycémie. Toutefois, la publication récente de l'étude NICE-SUGAR, réalisée auprès de patients médicaux pour la plupart, a toutefois atténué l'enthousiasme initial en ne

rapportant aucune différence dans les taux de mortalité obtenus avec un contrôle strict de la glycémie par rapport à une prise en charge conventionnelle.²

Cet article de synthèse présentera différents aspects pertinents de la physiologie du métabolisme du glucose, résumera les données probantes pour et contre un contrôle strict de la glycémie, et insistera sur certains aspects pratiques de la prise en charge de la glycémie chez les patients chirurgicaux.

La physiologie du métabolisme du glucose

Le contrôle de la glycémie

Chez des sujets sains, les niveaux plasmatiques de base se maintiennent rigoureusement entre $3,3$ et $6,4 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ pour le glucose. Dans des conditions de jeûne, la normoglycémie est obtenue grâce à un équilibre serré entre la production et l'utilisation du glucose.

La production de glucose a deux composantes : la gluconéogenèse, résultant du métabolisme du lactate, du pyruvate, du glycérol et des acides aminés glucoformateurs, et la glycogénolyse, qui résulte de la décomposition du glycogène. Le foie, le seul organe qui stocke des quantités importantes de glycogène, est l'organe principalement responsable de la production de glucose. Bien que les reins soient également capables de synthétiser le glucose, leur contribution est en général limitée. La gluconéogenèse est responsable de 50 % de la production totale de glucose dans le corps après un repas, et de jusqu'à 100 % après 46 h de jeûne. À l'inverse des intestins et des reins, où le transport du glucose requiert de l'énergie, le captage glycémique cellulaire des autres organes se fait par une diffusion médiée par un porteur. Des protéines de transport glycémique membranaires spécialisées (GLUT 1 à 12) facilitent le captage du glucose par les cellules. Alors que le captage glycémique de base est réalisé par la GLUT-1, le foie, le pancréas et le cerveau ont besoin d'autres isoformes de GLUT. Les cellules des muscles squelettiques, les cardiomyocytes et les adipocytes dépendent de la GLUT-4 et de la présence d'insuline pour jusqu'à 50 % de leur captage glycémique. Lors de sa liaison au récepteur à l'insuline sur la surface de la cellule (figure 1), l'insuline déclenche son autophosphorylation, laquelle active à son tour la voie de la phosphatidylinositol 3-kinase et déclenche la translocation du GLUT-4 intracellulaire vers la surface de la cellule.

Outre son effet modificateur sur le captage et l'utilisation du glucose, l'insuline contrôle la glycémie en stimulant la synthèse du glycogène hépatique et en réduisant la gluconéogenèse. Des hormones contre-régulatrices telles

que les catécholamines, le glucagon, le cortisol et les hormones de croissance affectent directement ou indirectement l'homéostasie glycémique en inhibant la sécrétion d'insuline et/ou en contrebalançant son action périphérique. Des récepteurs situés dans la veine cave et la veine porte contribuent également au contrôle de la glycémie. Une augmentation des niveaux de glucose stimule l'activité du nerf vague, laquelle entraîne une augmentation de la sécrétion d'insuline et une réduction du tonus sympathique.

Hyperglycémie de stress: physiopathologie et implications cliniques

Lorsqu'on parle d'hyperglycémie de stress, on fait en général référence au niveau élevé de glucose observé chez les patients malades qui ne sont pas *a priori* diabétiques. La réaction hyperglycémique à la chirurgie est depuis longtemps reconnue comme dépendant du type, de la gravité et de l'étendue du traumatisme tissulaire. Chez les patients à jeun subissant des interventions intrapéritonéales non urgentes, le taux de glucose augmente en général de 7 à 10 mmol·L⁻¹. Pendant une chirurgie cardiaque, le déséquilibre provoqué au niveau de l'homéostasie du glucose est grave, principalement en raison des importantes altérations inflammatoires provoquées par la circulation extracorporelle; les valeurs de glycémie dépassent souvent 15,0 mmol·L⁻¹ chez les patients non diabétiques et 20,0 mmol·L⁻¹ chez les patients diabétiques.

L'hyperglycémie est liée à la libération, induite par le stress, d'hormones contre-régulatrices et de cytokines pro-inflammatoires (facteur onconécrosant- α , interleukine-1, interleukine-6) qui créent un état de sensibilité émoussée à l'insuline, ce qu'on appelle le « diabète de lésion ». Ces déséquilibres métaboliques sont suffisamment graves pour provoquer une insulino-résistance pour une durée pouvant aller jusqu'à deux semaines après une chirurgie abdominale. Historiquement, la réaction hyperglycémique à la chirurgie a été considérée comme étant adaptative et bénéfique parce qu'elle garantit l'approvisionnement continu en glucose aux tissus qui dépendent du glucose, particulièrement le cerveau, les érythrocytes et les cellules immunitaires.

Des données probantes de plus en plus nombreuses indiquent toutefois qu'une augmentation, même modérée, de la glycémie est associée à un pronostic défavorable après une chirurgie. Les patients des services de chirurgie générale présentant des concentrations de glucose > 7,0 mmol·L⁻¹ courent un risque 18 fois plus élevé de mortalité intra-hospitalière que les patients normoglycémiques. Différents niveaux d'hyperglycémie aiguë ont été associés à une incidence accrue d'infections sternales profondes après des interventions cardiaques, de rejets de l'allogreffe

après une transplantation rénale, et de détérioration fonctionnelle après des accidents vasculaires cérébraux (AVC).³ L'hyperglycémie contribue sans doute à l'augmentation de la mortalité chez les patients gravement malades, ainsi qu'après un infarctus du myocarde, un AVC ou une chirurgie à cœur ouvert.³ L'hyperglycémie aiguë, en altérant l'activité de la synthase de l'oxyde nitrique (NO) et la voie de l'angiotensine II, limite la réactivité vasculaire et supprime le système immunitaire en désactivant les immunoglobulines et en inhibant la chimiotaxie/phagocytose des neutrophiles.

Certaines données probantes suggèrent que les variations de glucose dans le sang, plutôt que le niveau absolu de glucose, est un prédicteur de mortalité aux soins intensifs. Si l'on se fonde sur l'écart type des concentrations de glucose comme marqueur, on a observé que la mortalité dans le quartile le plus haut de variabilité de la glycémie était cinq fois plus élevée que celle des patients se trouvant dans le quartile de variabilité le plus bas.⁴

L'anesthésie et l'hyperglycémie de stress

Il a été démontré que les opioïdes, particulièrement lorsqu'ils sont administrés en doses importantes, et les techniques de blocs neuraxiaux, y compris la rachianesthésie et la péridurale, atténuent la réaction hyperglycémique à la chirurgie.⁵ En revanche, certains agents anesthésiques aggravent l'hyperglycémie. Alors que les anesthésiques intraveineux comme le propofol semblent ne pas avoir d'effet, les anesthésiques volatils peuvent entraver l'inhibition induite par le glucose des canaux potassiques sensibles à l'adénosine triphosphate dans les cellules bêta-pancréatiques et, ainsi, réduire la sécrétion d'insuline.⁶ L'administration de glucocorticoïdes, même à des doses fréquemment utilisées en prophylaxie pour traiter les nausées et vomissements postopératoires, de même que les catécholamines et les liquides intraveineux contenant du dextrose, contribuent eux aussi à l'hyperglycémie de stress.

Le contrôle strict de la glycémie: avantages et inconvénients

Études cliniques

Dans une étude réalisée en 2001 par Van de Berghe *et coll.*, les auteurs ont titré de l'insuline pour réaliser un contrôle strict de la glycémie au lieu de la prise en charge conventionnelle. Les résultats ont montré un taux de survie considérablement amélioré dans une population principalement composée de patients de chirurgie cardiaque.¹ Parmi les autres bienfaits observés, les auteurs

font état d'une diminution de l'incidence de plusieurs complications, notamment du recours à la dialyse, des bactériémies, du besoin de transfusions, des polyneuropathies de maladies graves, de la durée de la ventilation mécanique et de la durée de séjour à l'unité de soins intensifs (USI). Seuls les patients passant plus de cinq jours à l'USI ont bénéficié de ce traitement, et la plus importante réduction de la mortalité a été observée chez les patients atteints de défaillance multisystémique due à une septicémie. Plusieurs auteurs ont proposé qu'un maintien strict de la normoglycémie était en soi responsable de ces bienfaits impressionnants, et non pas l'administration d'insuline.^{7,8}

En 2006, le même groupe a utilisé une stratégie semblable de contrôle strict de la glycémie chez des patients médicaux de l'USI mais n'a pas pu démontrer d'effet sur la mortalité intra-hospitalière. Un taux plus élevé d'épisodes d'hypoglycémie grave (glucose < 2,2 mmol·L⁻¹) pourrait avoir contrecarré les bienfaits potentiels d'un contrôle strict de la glycémie au niveau de la survie chez cette population de patients. Pourtant, la morbidité était tout de même réduite dans le groupe de contrôle strict de la glycémie, comme l'ont démontré la durée plus brève de ventilation mécanique et de séjour à l'USI et à l'hôpital, ainsi que le recours moins fréquent à la dialyse. Dans une analyse prédéfinie d'un sous-groupe de patients nécessitant des soins intensifs pour plus de trois jours, la mortalité à l'USI et à l'hôpital était réduite. Cependant, on a observé une tendance vers une augmentation de la mortalité chez les patients séjournant moins de trois jours à l'USI.

Depuis, plusieurs études randomisées contrôlées (ERC) ont été publiées s'intéressant à différentes populations de patients. Plus récemment, l'étude NICE-SUGAR, qui a recruté plus de 6000 patients chirurgicaux et médicaux à l'USI, a rapporté une mortalité accrue chez les patients sous contrôle strict de la glycémie par rapport aux patients bénéficiant d'une prise en charge conventionnelle.² Une étude a évalué l'influence d'un essai de contrôle de la glycémie uniquement pendant la période peropératoire; après des interventions cardiaques non urgentes, aucune réduction du risque de morbidité ou de mortalité n'a été observée dans le groupe de contrôle strict, et une incidence accrue d'AVC a été observée.⁹ Comme cela a été le cas dans l'étude NICE-SUGAR et dans d'autres, la cible glycémique, soit la normoglycémie, n'a pu être atteinte malgré la mise en œuvre d'algorithmes complexes d'administration d'insuline.

Alors qu'un contrôle strict de la glycémie ne semble pas être bénéfique du point de vue de la mortalité globale par rapport à une prise en charge conventionnelle, des méta-analyses^[47–49] ont conclu que des sous-groupes de patients pourraient profiter de ce type de prise en charge, particulièrement les patients devant subir une chirurgie cardiaque et nécessitant des soins intensifs chirurgicaux

prolongés (figure 2). Il est important de noter qu'une seule étude évaluant les dévénements après chirurgie, la première étude de Louvain,¹ a atteint son objectif de maintien d'un contrôle strict de la glycémie. Une étude est actuellement en cours dans deux centres pour évaluer l'effet d'un maintien strict de la normoglycémie pendant la chirurgie cardiaque à l'aide de doses importantes d'insuline.^B

Le risque d'hypoglycémie

À l'inverse de la vaste majorité des autres organes, le cerveau est totalement dépendant du glucose pour son apport en énergie. Une hypoglycémie grave peut provoquer des pertes de conscience, des convulsions, des lésions neurologiques permanentes et la mort. Alors que les épisodes hypoglycémiques spontanés sont associés à un devenir médiocre, l'impact de l'hypoglycémie iatrogénique est moins clair. Les données chez l'humain sont rares et se limitent à des séries de cas décrivant des lésions cérébrales suite à une surdose accidentelle d'insuline. Des épisodes récurrents d'hypoglycémie modérée (2,0 à 3,0 mmol·L⁻¹) ont été associés à une altération persistante de la performance cognitive et à des troubles de l'humeur.¹³

Des études utilisant des algorithmes de contrôle strict de la glycémie ont rapporté un risque environ six fois plus élevé d'hypoglycémie grave. Le contrôle de la glycémie des patients inconscients en salle d'opération ou aux soins intensifs est rendu difficile par l'absence de signes autonomiques ou neuropsychiatriques, lesquels sont des manifestations normales en cas d'hypoglycémie modérée. Afin d'éviter ou de limiter la durée des épisodes hypoglycémiques, il faut mesurer fréquemment le niveau de glucose (voir *infra*). Alors que l'erreur humaine est probablement la cause la plus importante d'hypoglycémie iatrogénique, il existe d'autres facteurs de risque, notamment l'insuffisance rénale nécessitant une thérapie de remplacement, la ventilation mécanique, l'insuffisance hépatique et le sepsis.

Prise en charge périopératoire de la glycémie: aspects pratiques

Considérations préopératoires

Bien que le diabète de nombreux patients hyperglycémiques se présentant pour une chirurgie soit connu, des données probantes récentes suggèrent que l'homéostasie du glucose

^B *ClinicalTrials.gov*. Outcomes Study of Hyperinsulinemic Glucose Control in Cardiac Surgery. Disponible au: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00524472> (consulté en novembre 2010).

est altérée chez une proportion relativement importante de personnes chez lesquelles on ne soupçonne pas de diabète. Selon les résultats d'un audit prospectif, > 25 % des patients pour lesquels aucun diagnostic de diabète sucré n'a été posé ont montré une glycémie élevée à jeun avant une intervention chirurgicale non urgente.¹⁴ On estime que 2,8 % à 10 % de la population souffre de diabète non diagnostiquée, et un diabète sera diagnostiqué chez près de 60 % des patients hyperglycémiques admis dans un département d'urgence sans antécédents de diabète au cours de l'année suivante.¹⁵ Des données probantes récentes suggèrent que la qualité du contrôle périopératoire de la glycémie chez les patients diabétiques pourrait jouer un rôle dans leur devenir. Un mauvais contrôle préopératoire de la glycémie, se traduisant par un taux d'hémoglobine glyquée (Hb_{A1C}) (un marqueur du contrôle de la glycémie) > 6,5 % (la valeur normale est < 6 %) au cours des deux à trois mois précédents, a été associé à un risque accru de complications graves après une chirurgie à cœur ouvert.¹⁶

Lors de la préparation des patients diabétiques pour une chirurgie non urgente (Tableau 1), il est recommandé de ne pas leur administrer d'agents hypoglycémisants oraux le jour de la chirurgie; la sulfonylurée chlorpropamide (DiabineseTM) à action prolongée de première génération devrait être interrompue 24 h plus tôt. Pour la prise en

charge des patients prenant plusieurs doses quotidiennes d'insuline qui doivent subir une courte intervention le matin et qui vont probablement remanger le même jour, il est raisonnable d'interrompre le traitement d'insuline à courte action tout en administrant la moitié, voire les deux tiers de la dose d'insuline intermédiaire ou à action prolongée habituelle du patient. L'utilisation de perfusions continues d'insuline est préférable pour les opérations plus longues, pour les interventions prévues plus tard dans la journée ou dans les cas où l'ingestion orale de nourriture n'est pas permise.¹⁷

La plupart des patients atteints de diabète de type 1 ne sécrètent pratiquement pas d'insuline endogène, ce qui les distingue des diabétiques de type 2 qui font preuve d'une insulino-résistance plus ou moins prononcée. Dès lors, il n'est pas recommandé d'interrompre complètement l'insuline chez les patients diabétiques de type 1, parce que le manque d'insuline pourrait provoquer une acidocétose. Les patients diabétiques de type 1 subissant de courtes interventions en avant-midi qui devraient leur permettre de manger en période postopératoire peuvent être traités comme décrit ci-dessus. Dans toutes les autres situations, l'administration continue d'insuline intraveineuse devrait être envisagée, en gardant à l'esprit que la sensibilité à l'insuline est normale chez les diabétiques de type 1.¹⁷

Tableau 1 Prise en charge périopératoire des patients atteints de diabète de type 1 et 2

Type 1		
Insuline	<p>Cas courts en avant-midi où l'on s'attend à ce que le patient puisse s'alimenter dans un court délai</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cas longs • Cas en après-midi ou en soirée • Ingestion précoce de nourriture non permise • Mauvais contrôle de la glycémie 	<p>Le matin de la chirurgie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cesser l'insuline à courte action • Donner 1/2 à 2/3 de l'insuline à action intermédiaire ou prolongée du patient <p>Installer une perfusion d'insuline intraveineuse</p> <p>REMARQUE : Afin d'éviter une acidocétose, ne pas interrompre l'insulinothérapie chez les patients diabétiques de type 1.</p>
Type 2		
Agents hypoglycémisants oraux	<ul style="list-style-type: none"> • Tous les cas 	<p>Cesser tous les agents hypoglycémisants oraux le jour de la chirurgie (il faut interrompre la chlorpropamide le jour avant la chirurgie).</p>
Insuline	<p>Cas courts en avant-midi où l'on s'attend à ce que le patient puisse s'alimenter dans un court délai</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cas longs • Cas en après-midi ou en soirée • Ingestion précoce de nourriture non permise • Mauvais contrôle de la glycémie 	<p>Le matin de la chirurgie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cesser l'insuline à courte action • Donner 1/2 à 2/3 de l'insuline à action intermédiaire ou prolongée du patient <p>Commencer une perfusion d'insuline intraveineuse</p>

Monitoring de la glycémie¹⁸

Une mesure rapidement accessible et précise du glucose est indispensable si l'on souhaite mettre en place une stratégie de contrôle de la glycémie chez les patients chirurgicaux. Le type d'appareil utilisé et le site de prélèvement du sang sont tous deux importants.

Les appareils d'analyses de biologie délocalisées (AABD) vs. les appareils des laboratoires centraux (LC)

Les appareils portatifs d'AABD ont fait leur apparition dans les années 1970 afin de faciliter l'auto-monitorage des patients diabétiques. Par conséquent, il n'était et n'est toujours pas requis que ces appareils procurent le même degré de précision que des appareils de LC. Il est important de souligner que les appareils d'AABD mesurent le glucose dans le sang total, alors que les appareils de LC mesurent le glucose dans le plasma. La glycémie plasmatique est en général 11 % plus élevée que la glycémie du sang total parce que la concentration de glucose est moins importante dans les érythrocytes que dans le plasma. Afin de réduire le risque d'interprétation erronée, la plupart des appareils portatifs d'AABD sont calibrés de façon à rapporter des valeurs plasmatiques en fonction d'un hémocrite normal. Comme on peut s'y attendre, les changements d'hémocrite ont un impact sur la valeur de la glycémie; des hémocrites bas élèvent de façon artificielle cette valeur, alors que des hémocrites élevés la font baisser. Cette différence pourrait être responsable de fluctuations de près de 30 %¹⁹ de la valeur réelle de la glycémie. Certains des appareils d'AABD plus récents, comme le StatStripTM et l'Accu-Chek AvivaTM, intègrent des électrodes supplémentaires qui mesurent l'hémocrite et procurent ainsi des mesures bien calibrées de la glycémie plasmatique.

Toutes les méthodes utilisées par les appareils d'AABD ou de LC s'appuient sur des réactions enzymatiques. Les appareils actuels d'AABD utilisent le glucose oxydase (GO) ou le glucose déshydrogénase (GDH). En règle générale, les appareils plus récents utilisant le GDH sont considérés comme étant plus robustes et plus résistants aux interactions que les appareils plus anciens, qui utilisaient le GO. Des interactions ont été décrites avec la vitamine C, l'acétaminophène, la dopamine, le mannitol, l'acide urique et la bilirubine. En 2005, la Food and Drug Administration (FDA) américaine a émis un avertissement concernant des valeurs de glycémie faussement élevées obtenues lors de l'utilisation d'appareils se fondant sur la GDH-pyrroloquinoline quinone (PDQ) en raison d'une réactivité croisée avec le maltose. Il faut donc faire preuve de prudence lorsqu'on administre certains types d'immunoglobulines intraveineuses contenant du maltose,

ou de l'icodextrine, qui est métabolisée en maltose, dans le cadre d'une dialyse péritonéale.

Selon un document préliminaire de recommandation²⁰ publié par la FDA en 2006, les fabricants d'appareils portatifs d'AABD devraient « clarifier que les tests chez les patients gravement malades [...] ne devraient pas être réalisés avec des glucomètres parce qu'il peut y avoir des résultats inexacts ». Des règles plus strictes sont disponibles sous la forme de la norme ISO 15197, mais elles ne sont pas encore obligatoires. Les premières évaluations des nouveaux modèles d'AABD qui mesurent l'hématocrite et sont conformes à la norme ISO 15197 sont encourageantes.

Enfin, bien que toutes les unités de soins n'en sont pas munies, la précision des analyseurs de gaz sanguin artériel est considérée comme étant comparable à celle des appareils de LC.

Le site d'échantillonnage

Sous des conditions physiologiques, le glucose contenu dans le sang artériel est supérieur de 0,3 mmol·L⁻¹ au glucose dans le sang capillaire et de 0,6 mmol·L⁻¹ au glucose dans le sang veineux. Alors qu'il est nécessaire de mesurer le glucose dans le sang veineux pour diagnostiquer un diabète sucré, il n'existe aucune recommandation dans le contexte d'une insulinothérapie chez des patients en chirurgie ou aux soins intensifs.

La précision (figure 3) des mesures de la glycémie capillaire est diminuée chez les patients dont l'hémodynamie est instable recevant des vasopresseurs ou chez les patients après une chirurgie majeure.²¹ Ce manque de précision peut potentiellement provoquer une surestimation dangereuse de la glycémie veineuse et une surdose d'insuline. En revanche, les appareils d'AABD ampérométriques basés sur GO pourraient sous-estimer jusqu'à 15 % les niveaux de glucose dans des échantillons de sang artériel bien oxygéné (PaO₂ > 100 mmHg).

Impact clinique

Le choix du site d'échantillonnage et de l'appareil de mesure a un impact sur la prise en charge clinique de la glycémie.²¹ Dans une étude chez des patients gravement malades comparant la titration d'une insulinothérapie intraveineuse fondée sur des mesures de la glycémie capillaire obtenues à l'aide d'un appareil portatif d'AABD à une mesure de la glycémie du sang artériel obtenue à l'aide d'un appareil de LC, seulement 57 % des valeurs de glycémie mesurées ont entraîné la même intervention. Ce résultat est particulièrement problématique dans la fourchette d'hypoglycémie, où seulement 26 % des valeurs de glucose mesurées ont provoqué des changements

similaires. Une comparaison des stratégies fondées sur les niveaux de glucose dans le sang artériel mesurés à l'aide d'un appareil portatif d'AABD et d'un analyseur des gaz sanguins artériels a donné de meilleurs résultats. Il est tentant de spéculer que de tels problèmes techniques ont contribué, du moins en partie, à l'absence de bienfaits cliniques observés dans les ERC réalisées après l'étude initiale de Louvain. Cette étude a utilisé des échantillons de sang artériel traités uniquement à l'aide d'un analyseur des gaz sanguins. La plupart des études subséquentes se sont servies d'appareils portatifs d'AABD, et certaines ont utilisé des échantillons de sang capillaire.

Les protocoles d'insuline^{22,23}

Standardisation

La standardisation de l'insulinothérapie intraveineuse améliore l'efficacité et l'innocuité des stratégies de contrôle de la glycémie comparativement à une titration dirigée par le médecin.²⁴ Bien qu'il n'existe que peu de données qui permettent de comparer la performance de différents protocoles, un indice de pénalité glycémique²⁵ récemment mis au point pourrait faciliter de telles évaluations. Un sondage récent portant sur les protocoles de contrôle de la glycémie souligne les similarités en ce qui touche à l'administration opportune de dextrose, l'utilisation d'une échelle dynamique de titration (c.-à-d. sans l'utilisation d'un débit de perfusion fixe de l'insuline pour une fourchette de glycémie donnée), la prise en compte des périodes de jeûne et la période de transition entre une administration intraveineuse et une administration sous-cutanée d'insuline. Toutefois, les protocoles diffèrent sur pratiquement tous les autres éléments. L'*American Diabetes Association* recommande que les protocoles d'insuline tiennent compte des niveaux de glucose passés et actuels (c.-à-d. son taux de changement) ainsi que du débit actuel de perfusion d'insuline.²⁶ De nombreux protocoles ont évolué pour aboutir à des algorithmes complexes qui nécessitent des calculs peu pratiques et compliqués. S'ils ne sont pas informatisés, de tels protocoles prennent beaucoup de temps et induisent facilement des erreurs. En moyenne, il faut huit à douze heures pour atteindre des fourchettes cibles de glycémie. Plus de 20 % des études n'ont pas atteint des niveaux de glucose moyens dans une marge de $0,3 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ de leur cible déclarée de glycémie. Si l'on tient compte du risque six fois plus élevé d'hypoglycémie grave pendant le processus de mise en place, il faut donc faire preuve de prudence lors de la mise en œuvre de nouveaux protocoles de glycémie, lesquels devraient être régulièrement surveillés.

Fréquence de l'échantillonnage

L'*American Diabetes Association* recommande de tester fréquemment la glycémie, mais reconnaît que la fréquence optimale est encore inconnue.²⁶ Chez les patients recevant une insulinothérapie intraveineuse continue, la *Surviving Sepsis Campaign* recommande de mesurer la glycémie toutes les une ou deux heures. Des intervalles de quatre heures sont considérés comme acceptables si les débits de perfusion d'insuline sont stables. Alors qu'il est difficile de séparer la performance d'un protocole de sa fréquence d'échantillonnage, en théorie, un échantillonnage plus fréquent devrait avoir pour résultat un meilleur contrôle de la glycémie. Des travaux préliminaires réalisés avec des appareils de mesure continue de la glycémie ont montré une réduction spectaculaire du nombre d'épisodes d'hypoglycémie chez les patients gravement malades.²⁷ Pour des raisons pharmacodynamiques, la vitesse de perfusion d'insuline ne devrait pas être ajusté plus souvent que toutes les 20 à 30 minutes. La plupart des protocoles récents recommandent des mesures à toutes les heures chez les patients à l'USI et à des intervalles de 30 à 60 min chez les patients subissant une chirurgie majeure.

La pince hyperinsulinémique-normoglycémique

En 2004, une technique de « pince hyperinsulinémique-normoglycémique », ou traitement GIN, soit l'administration de glucose et d'insuline en maintenant la normoglycémie, a été introduite chez des patients chirurgicaux. En procédant à l'administration préventive d'insuline accompagnée de dextrose à un taux variable titré afin de maintenir les valeurs de glucose entre $4,0$ et $6,0 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$, on a pu maintenir de façon sécuritaire et efficace la normoglycémie des patients subissant des interventions cardiaques ou hépatiques majeures. À l'inverse des règles traditionnelles, qui dictent des modifications de la dose d'insuline, cette stratégie modifie la vitesse de perfusion du dextrose tout en maintenant un débit constant pour l'insuline.^{28–30} Des études subséquentes ont décrit les effets cardioprotecteurs et anti-inflammatoires de cette technique pour les patients subissant des chirurgies de pontage aorto-coronarien.^{31,32} Bien qu'elles soient prometteuses, les techniques de pince hyperinsulinémique-normoglycémique ne peuvent pas être recommandées à l'heure actuelle sauf dans un cadre de recherche.

Valeurs cibles

À ce jour, nous ne savons pas quelle est la concentration de glucose optimale pour améliorer la pronostic clinique.

Tableau 2 Sommaire des fourchettes cibles de glycémie recommandées par différentes organisations professionnelles dans des contextes cliniques différents. Toutes les valeurs sont en $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$

	European Association for the Study of Diabetes ³³	Canadian Diabetes Association ³⁴	Recommandations de Surviving Sepsis ³⁵	Society of Thoracic Surgeons ³⁶	American Diabetes Association & American Association of Clinical Endocrinologists ³⁷
Année de publication	2007	2008	2008	2009	2009
Chirurgie cardiaque (peropératoire)	4,4 à 6,1	5,5 à 10,0		< 10	
Unité des soins intensifs	4,4 à 6,1	4,5 à 6,0	< 8,3	< 10 < 8,3 (si séjour à l'unité de soins intensifs de plus de trois jours)	7,8 à 10,0
Période périopératoire		5,0 à 11,0		< 6,1 (à jeun) < 10 (aléatoire)	< 7,8 (à jeun) < 10,0 (aléatoire)

Certains organismes ont émis des recommandations pour les patients gravement malades, en période périopératoire ou en chirurgie cardiaque (Tableau 2). Suite à la publication de l'étude NICE-SUGAR, l'*American Diabetes Association* (ADA) et l'*American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE) ont conjointement publié un texte de consensus définissant une fourchette cible de 7,8 à 10,0 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ pour les soins intensifs. Il a été suggéré que les patients chirurgicaux, en tant que sous-population, pourraient bénéficier d'un contrôle strict de la glycémie; dès lors, une ERC évaluant l'efficacité d'un contrôle strict de la glycémie par rapport à un contrôle conventionnel est nécessaire afin d'identifier des concentrations cibles optimales chez les patients subissant une chirurgie majeure. En attendant que de telles données soient disponibles, un objectif raisonnable serait de prévenir l'hypoglycémie tout en maintenant des niveaux de glucose < 10,0 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ chez tous les patients devant subir une chirurgie.

Conclusion

- L'ADA et l'AACE recommandent une fourchette cible pour la glycémie de 7,8 à 10,0 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ pour les patients gravement malades. À ce jour, aucune recommandation ne peut être émise en ce qui concerne la prise en charge de la glycémie pendant et après une chirurgie majeure. En attendant, un objectif raisonnable serait d'éviter l'hypoglycémie en maintenant des niveaux < 10,0 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$.

- Bien que nous ne connaissions pas la fréquence optimale à laquelle tester la glycémie, il est préférable de monitorer la glycémie à toutes les heures à l'USI et à intervalles de 30 à 60 min pendant une chirurgie majeure.
- En raison du risque de surestimation, il est préférable de tester le sang artériel plutôt que le sang capillaire lors de la mesure de la glycémie chez les patients en chirurgie et aux soins intensifs.
- Les analyseurs des gaz du sang artériel ou les nouveaux appareils portatifs d'AABD qui mesurent l'hématocrite et sont conformes à la norme ISO 15197 devraient être utilisés pour la prise en charge de la glycémie au chevet.

Cas clinique

Un homme de 50 ans arrive en salle d'opération pour un pontage aorto-coronarien. Il s'est présenté 24 h plus tôt à l'urgence en raison d'une dyspnée et de douleurs thoraciques d'apparition soudaine. Ses antécédents médicaux comprennent une hypertension essentielle, une hypercholestérolémie et une insuffisance rénale terminale pour laquelle il suit une dialyse péritonéale. Les tests sanguins de routine réalisés une heure avant le transfert du patient en salle d'opération ont montré une glycémie veineuse de 6,5 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$. Avant l'induction, un assistant plein de bonnes intentions prend un échantillon de sang à partir de la canule artérielle que vous venez d'installer et mesure une glycémie de 14,2 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ à l'aide d'un glucomètre portatif.

Directives pour compléter le module de développement professionnel continu (DPC):

1. Lisez cet article et les références en gras.
2. Allez à <https://www.cpass2.umontreal.ca/selfassessmentprogram/> et sélectionnez le module actuel (Le contrôle périopératoire de la glycémie: vivre à une époque d'incertitude).
3. Répondez aux questions à choix de réponses concernant le cas clinique.
4. Une fois que vous avez saisi toutes vos réponses, vous aurez accès aux explications d'experts pour tous les choix possibles.
5. Les participants peuvent réclamer un maximum de quatre heures de DPC pour un total de huit crédits sous la Section 3 du programme de DPC du Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada.

Acknowledgement Dr. Schricker is presently supported by grants from the Canadian Institutes of Health Research and the Canadian Heart and Stroke Foundation.

Financial support None.

Competing interests None declared.

References

1. **Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359-67.**
2. **NICE-SUGAR Investigators, Finfer S, Chittock DR, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360: 1283-97.**
3. **Lipshutz AK, Gropper MA. Perioperative glycemic control: an evidence-based review. *Anesthesiology* 2009; 110: 408-21.**
4. **Krinsley JS. Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med* 2008; 36: 3008-13.**
5. **Akhtar S, Barash PG, Inzucchi SE. Scientific principles and clinical implications of perioperative glucose regulation and control. *Anesth Analg* 2010; 110: 478-97.**
6. **Tanaka K, Kawano T, Tomino T, et al. Mechanisms of impaired glucose tolerance and insulin secretion during isoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 2009; 111: 1044-51.**
7. **Van den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R, et al. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med* 2003; 31: 359-66.**
8. **Ellger B, Debaveye Y, Vanhorebeek I, et al. Survival benefits of intensive insulin therapy in critical illness: impact of maintaining normoglycemia versus glycemia-independent actions of insulin. *Diabetes* 2006; 55: 1096-105.**
9. **Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD, et al. Intensive intraoperative insulin therapy versus conventional glucose management during cardiac surgery: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 233-43.**
10. **Soylemez Wiener R, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 933-44.**
11. **Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM, et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ* 2009; 180: 821-7.**
12. **Marik PE, Preiser JC. Toward understanding tight glycemic control in the ICU: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2010; 137: 544-51.**
13. **Duning T, Ellger B. Is hypoglycaemia dangerous? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2009; 23: 473-85.**
14. **Hatzakorzian R, Bui H, Carvalho G, Pi Shan WL, Sidhu S, Schricker T. Fasting blood glucose levels in patients presenting for elective surgery. *Nutrition* 2010; DOI:10.1016/j.nut.2010.02.003.**
15. **Greci LS, Kailasam M, Malkani S, et al. Utility of HbA(1c) levels for diabetes case finding in hospitalized patients with hyperglycemia. *Diabetes Care* 2003; 26: 1064-8.**
16. **Sato H, Carvalho G, Sato T, Lattermann R, Matsukawa T, Schricker T. The association of preoperative glycemic control, intraoperative insulin sensitivity, and outcomes after cardiac surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4338-44.**
17. **Inzucchi SE. Glycemic management of diabetes in the perioperative setting. *Int Anesthesiol Clin* 2002; 40: 77-93.**
18. **Rice MJ, Pitkin AD, Coursin DB. Review article: glucose measurement in the operating room: more complicated than it seems. *Anesth Analg* 2010; 110: 1056-65.**
19. **Tang Z, Lee JH, Louie RF, Kost GJ. Effects of different hematocrit levels on glucose measurements with handheld meters for point-of-care testing. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 1135-40.**
20. **Benson C. Draft Guidance for Industry and FDA Staff - Total Product Life Cycle for Portable Invasive Blood Glucose Monitoring Systems 2006. Available from URL; <http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm079138.htm> (accessed November 2010).**
21. **Kanji S, Buffie J, Hutton B, et al. Reliability of point-of-care testing for glucose measurement in critically ill adults. *Crit Care Med* 2005; 33: 2778-85.**
22. **Meijering S, Corstjens AM, Tulleken JE, Meertens JH, Zijlstra JG, Ligtenberg JJ. Towards a feasible algorithm for tight glycaemic control in critically ill patients: a systematic review of the literature. *Crit Care* 2006; 10: R19.**
23. **Wilson M, Weinreb J, Hoo GW. Intensive insulin therapy in critical care: a review of 12 protocols. *Diabetes Care* 2007; 30: 1005-11.**
24. **Kanji S, Singh A, Tierney M, Meggison H, McIntyre L, Hebert PC. Standardization of intravenous insulin therapy improves the efficiency and safety of blood glucose control in critically ill adults. *Intensive Care Med* 2004; 30: 804-10.**
25. **Van Herpe T, De Brabanter J, Beullens M, De Moor B, Van Den Berghe G. Glycemic penalty index for adequately assessing and comparing different blood glucose control algorithms. *Crit Care* 2008; 12: R24.**
26. **American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2008. *Diabetes Care* 2008; 31 Suppl 1: S12-54.**
27. **Holzinger U, Warszawska J, Kitzberger R, et al. Real-time continuous glucose monitoring in critically ill patients: a prospective randomized trial. *Diabetes Care* 2010; 33: 467-72.**
28. **Carvalho G, Moore A, Qizilbash B, Lachapelle K, Schricker T. Maintenance of normoglycemia during cardiac surgery. *Anesth Analg* 2004; 99: 319-24.**
29. **Sato H, Lattermann R, Carvalho G, et al. Perioperative glucose and insulin administration while maintaining normoglycemia (GIN therapy) in patients undergoing major liver resection. *Anesth Analg* 2010; 110: 1711-8.**
30. **Sato H, Carvalho G, Sato T, et al. Perioperative tight glucose control with hyperinsulinemic-normoglycemic clamp technique in cardiac surgery. *Nutrition* 2010; 26: 1122-9.**

31. *Albacker T, Carvalho G, Schricker T, Lachapelle K.* High-dose insulin therapy attenuates systemic inflammatory response in coronary artery bypass grafting patients. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 20-7.
32. *Albacker TB, Carvalho G, Schricker T, Lachapelle K.* Myocardial protection during elective coronary artery bypass grafting using high-dose insulin therapy. *Ann Thorac Surg* 2007; 84: 1920-7; discussion 1920-7.
33. *Ryden L, Standl E, Bartnik M, et al.* Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007; 28: 88-136.
34. *Edwards A, Cheng AY, Clement M, Hanna A, Houlden R, James J.* In-hospital management of diabetes. *Can J Diabetes* 2008; 32: S71-6.
35. *Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al.* Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; 36: 296-327.
36. *Lazar HL, McDonnell M, Chipkin SR, et al.* The Society of Thoracic Surgeons practice guideline series: Blood glucose management during adult cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2009; 87: 663-9.
37. *Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, et al.* American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care* 2009; 32: 1119-31.