

ИНТЕНСИВНАЯ ИНСУЛИНОТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ ХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

УДК 616.379-008.64-089.615.2

Поступила 18.10.2012 г.



Е.С. Комиссарова, аспирант кафедры эндокринологии и внутренних болезней¹;
Н.Г. Беляева, к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии и внутренних болезней¹;
С.А. Тезяева, к.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии²;
Л.Г. Стронгин, д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии и внутренних болезней¹

¹Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород, 603005, пл. Минина и Пожарского, 10/1;

²Институт Федеральной службы безопасности Российской Федерации, Н. Новгород, 603163, Казанское шоссе, 2

Цель исследования — оценить эффективность интенсивной инсулинотерапии у больных хирургического профиля с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) в период нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии с точки зрения влияния на клиническое течение послеоперационного периода и 90-дневную выживаемость пациентов.

Материалы и методы. В исследование включено 89 больных, госпитализированных в отделение интенсивной терапии по поводу различной хирургической патологии и имеющих СД 2 в анамнезе. При поступлении пациентов случайным образом разделяли на 4 группы. Целевым диапазоном гликемии на первые 72 ч для 1-й и 2-й групп избран уровень глюкозы 6,5–8,5 ммоль/л, а для 3-й и 4-й групп — 8,6–11,0 ммоль/л. Для лечения больных 1-й и 3-й групп на тот же период был выбран метод непрерывной инфузии инсулина, во 2-й и 4-й группах вводились дробные инъекции этого препарата. У всех больных в первые сутки и через 72 ч стационарного лечения проводилось исследование тяжести состояния по шкале APACHE II, SAPS II.

Заключение. У пациентов ОПИТ, страдающих СД 2-го типа, с различной хирургической патологией, целевые уровни гликемии 6,5–8,5 и 8,6–11,0 в рамках одного способа инсулинотерапии не ассоциированы с различиями в отношении тяжести и исхода основной патологии. У этих пациентов контроль гликемии в целевом диапазоне 6,5–11,0 ммоль/л с помощью внутривенной инфузии инсулина имеет преимущество перед дробными подкожными инъекциями инсулина в отношении тяжести и исхода основной патологии.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа; непрерывная инфузия инсулина; гликемия.

English

Intensive Insulin Therapy in Surgical Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

E.S. Komissarova, Postgraduate, the Department of Endocrinology and Internal Diseases¹;
N.G. Belyaeva, PhD, Tutor, the Department of Endocrinology and Internal Diseases¹;
S.A. Tezyaeva, PhD, Associate Professor, the Department of Anesthesiology and Emergency Medicine²;
L.G. Strongin, D.Med.Sc., Professor, Head of the Department of Endocrinology and Internal Diseases¹

¹Nizhny Novgorod State Medical Academy, Minin and Pozharsky Square, 10/1, Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603005;

²Institute of Federal Security Service of Russian Federation, Kazanskoe shosse, 2, Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603163

The aim of the investigation was to assess the efficiency of intensive insulin therapy in surgical patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) in intensive care unit in relation to the effect on postoperative clinical progression and 90-day survival of patients.

Materials and Methods. The study included 89 patients hospitalized in intensive care unit for various surgical pathologies, with DM2 in past medical history. On admission the patients were divided into 4 groups in a random manner. First 72 h target glycemia range for groups 1 and 2 was glucose level of 6.5–8.5 mmol/L, and for groups 3 and 4 — 8.6–11.0 mmol/L. Continuous insulin infusion was chosen for the treatment of groups 1 and 3 for the same period, the patients of groups 2 and 4 were given divided insulin injections. The severity of all patients was studied first 24 h and 72 h after inpatient treatment according to APACHE II, SAPS II.

Conclusion. In ICU patients suffering from type 2 DM with various surgical pathology, target glycemic levels of 6.5–8.5 and 8.6–11.0 within the frame of one insulin therapy method are not associated with the differences in relation to the severity and outcome of the main pathology. Glycemic control in target range of 6.5–11.0 mmol/L by intravenous insulin infusion has the advantage over divided insulin subcutaneous injections regarding the severity and outcome of the main pathology.

Key words: type 2 diabetes mellitus; continuous insulin infusion; glycemia.

Для контактов: Комиссарова Екатерина Сергеевна, тел. моб. +7 920-010-30-46; e-mail: kayash3@ya.ru

Сахарный диабет (СД) способен осложнять течение практически всех заболеваний, в том числе требующих хирургического лечения. Несмотря на то, что риски осложнений оперативного пособия у пациентов с СД снизились за последние годы, оно продолжает оставаться для них опасным [1–3]. Послеоперационная гипергликемия сопряжена с более высокой частотой инфекционных осложнений [4, 5], сепсиса [6, 9] и др. Значительное повышение уровня глюкозы во время операции или в послеоперационном периоде может форсировать развитие жизнеугрожающих состояний, таких как кетоацидотическая кома, гипергликемический гиперосмолярный синдром [10–12]. Все это обусловило актуальность определения оптимального уровня гликемии у данной категории пациентов.

Перспективное контролируемое рандомизированное исследование «Leuvenstudy» включало 1548 больных, которым были выполнены кардиохирургические операции. Пациенты отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) были разделены на две группы: обычной и интенсивной инсулинотерапии (ИИТ). В группе обычной инсулинотерапии целевой уровень глюкозы составил 10,0–11,1 ммоль/л, а в группе ИИТ — 4,4–6,1 ммоль/л. Авторы показали, что поддержание глюкозы крови в пределах 4,4–6,1 ммоль/л приносит существенную клиническую пользу. Отмечено снижение общей послеоперационной летальности — 4,4 против 8,0%, а у больных с пребыванием в ОРИТ более 5 дней — 10,6 против 20,2% [13]. Однако аналогичные исследования [14–16] не обнаружили значительного снижения летальности у пациентов ОРИТ с ИИТ по сравнению с больными, получающими традиционное лечение, хотя у этих пациентов и были отмечены значительно меньшая частота поражения почек, уменьшение времени пребывания на аппаратах искусственной вентиляции легких, а также уменьшение времени пребывания в ОРИТ и в стационаре в целом.

Результаты, полученные в «Leuvenstudy», оказали сильное влияние на стандарты инсулинотерапии у пациентов ОРИТ, которые были опубликованы в различных руководствах и рекомендациях [12–14, 17–20]. Необходимость пересмотра утвержденных стандартов и проведение более детального изучения проблемы возникла в связи с результатами исследования NICE-SUGAR [18]. Было выполнено сравнение двух групп с различными целевыми уровнями гликемии у пациентов в ОРИТ: группы интенсивного контроля гликемии (целевые значения глюкозы крови — 4,5–6,0 ммоль/л) и группы традиционного контроля (целевые значения глюкозы крови — 8–10 ммоль/л). В данном исследовании интенсивный контроль гликемии по сравнению с традиционным сопровождался повышением летальности у взрослых пациентов ОРИТ. Различия сохранялись и после поправки на основные факторы риска неблагоприятного исхода. Тяжелая гипогликемия (менее 2,2 ммоль/л) также значительно чаще отмечалась в группе интенсивного контроля по сравнению с традиционным контролем.

Преимущество умеренного контроля гликемии было отмечено и в результате ретроспективного ана-

лиза 1422 пациентов с травматическими повреждениями, находящихся в ОРИТ [16, 21]. Появление большого количества исследований, результаты которых не подтверждали данные, полученные «Leuvenstudy», показали необходимость более детального изучения данной проблемы. Кроме того, в исследованиях не уделено внимания способам введения инсулина при различных целевых уровнях гликемии, хотя этот вопрос является весьма значительным для практической медицины.

Цель исследования — оценить эффективность интенсивной инсулинотерапии у больных хирургического профиля с сахарным диабетом 2-го типа в период нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии с точки зрения влияния на клиническое течение послеоперационного периода и 90-дневную выживаемость пациентов.

Материалы и методы. В исследование включено 89 больных, госпитализированных в палату интенсивной терапии по поводу различной хирургической патологии и имеющих либо СД 2 в анамнезе, либо гипергликемию >11 ммоль/л при поступлении. Диагноз СД устанавливался по критериям ВОЗ (1999). Критериями исключения из исследования служили: СД 1-го типа, онкология, кетоацидоз (рис. 1).

При поступлении пациентов случайным образом разделяли на 4 группы. Целевым диапазоном гликемии на первые 72 ч для 1-й и 2-й групп избран уровень глюкозы 6,5–8,5 ммоль/л, а для 3-й и 4-й групп — 8,6–11,0 ммоль/л.

Для лечения больных 1-й и 3-й групп на тот же период был выбран метод непрерывной инфузии инсулина, во 2-й и 4-й группах вводились дробные инъекции этого препарата. Использовался инсулин короткого действия — актрапид. Для инфузии 50 ЕД инсулина разводили в 50 мл 0,9% раствора хлорида натрия. Инфузию осуществляли шприцевым насосом Perfusorcompact B-I BRAUN (Германия). Скорость инфузии определяли по динамике гликемии капиллярной крови, измерение проводили 1 раз в 1 ч глюкометром Accu-Chek Performa квалифицированным специалистом, который наблюдал больного в течение суток. Подкожные инъекции актрапида применяли на фоне предшествующего сахароснижающего лечения (или его отсутствия). Такой подход соответствовал локальным стандартам ведения больных с хирургической патологией и СД 2, действовавшим в период проведения исследования. Уровень гликемии в группах определялся каждый час.

Всем больным в 1-е сутки и через 72 ч стационарного лечения проводились исследование тяжести состояния по шкале APACHE II (Шкала оценки острых и хронических функциональных изменений), SAPS II (Новая упрощенная шкала оценки острых функциональных изменений) и общеклиническое обследование (анамнез, физикальные данные). Повторный осмотр выполнялся через 90 дней после выписки из стационара. Оценивалась выживаемость пациентов в обеих группах.

Исследуемые группы не различались по полу, характеру хирургической патологии, тяжести состояния по

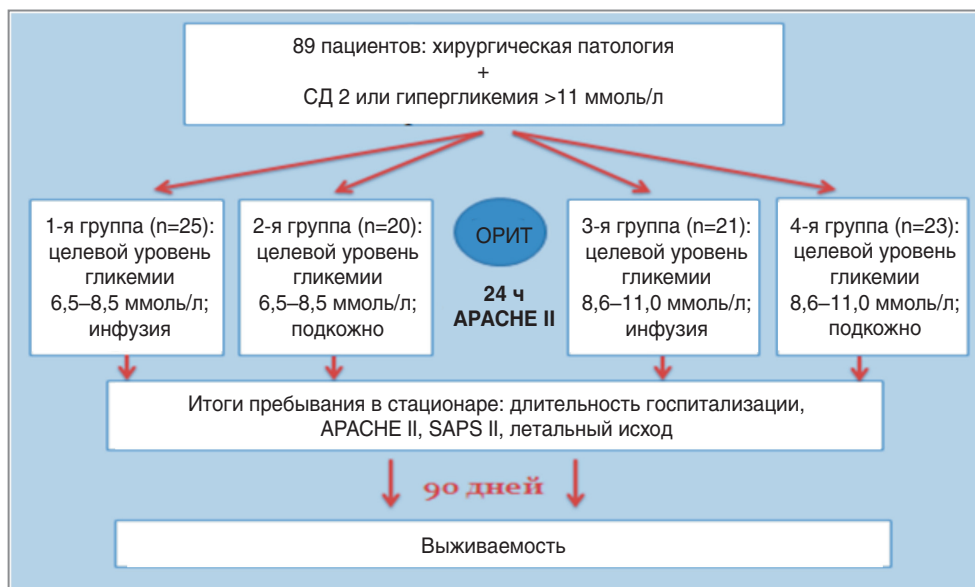


Рис. 1. Дизайн исследования

Характеристика групп на момент включения в исследование, Me [25%; 75%]

Показатели	Целевой уровень гликемии, ммоль/л				p
	6,5–8,5		8,6–11,0		
	1-я группа (n=25) – инфузия	2-я группа (n=20) – подкожно	3-я группа (n=21) – инфузия	4-я группа (n=23) – подкожно	
Возраст, лет	69,0 (37,0–80,0)	64,5 (33–76,0)	60,0 (31–75,0)	72,0 (41–86,0)	0,052
Женский пол	16	14	8	18	0,4
Мужской пол	9	6	13	5	
Доля больных гипертонической болезнью, %	76	75	78	81	0,96
Доля больных ИБС, %	71	66	67	76	0,17
Индекс массы тела, кг/м ²	26,1 (21,3–29,8)	22,4 (20,6–27,4)	28,4 (23,1–31,9)	24,7 (21,5–29,8)	0,25
Длительность СД 2, лет	7 (3–20)	6 (2–10)	8 (1–15)	6 (1–11)	0,63
HbA1C, %	8,5 (7,3–11,3)	8,1 (7,4–10,7)	8,6 (7,5–9,7)	8,1 (7,1–9,4)	0,52
Госпитализация, дней	14	20	16	16	0,09
APACHE II при поступлении, баллы	22,3 (16,5–47,8)	20,9 (16,4–26,2)	21,1 (11,3–51,2)	18,9 (9,0–26,4)	0,16
APACHE II после ОРИТ, баллы	13,1 (6,5–36,3)	14,2 (6,0–19,3)	12,2 (5,0–25,6)	12,1 (5,6–19,5)	0,5
Saps II, баллы	14,9 (7,0–28,5)	20,0 (13,2–28,5)	19,8 (17,5–23,8)	18,1 (16,5–24,9)	0,69
Гликемия при поступлении, ммоль/л	17,1 (14,8–19,5)	16,0 (13,7–18,5)	16,9 (13,8–18,2)	15,8 (12,6–17,7)	0,9

шкалам APACHE II, SAPS II. Также не было значимых статистических различий по основным характеристикам СД 2 (см. таблицу). Пациенты существенно не различались по структуре хирургической патологии. Во всех 4 группах встречались пациенты с острым холециститом, острым панкреатитом, панкреонекрозом, синдромом диабетической стопы, кишечной непроходимостью и другой патологией.

Статистическая обработка выполнена с помощью пакетов программы Statistica 6.0. При описании данных, распределение которых отличалось от гауссового, рассчитывались медиана (Me) и интерквартильный интервал (25–75%). При распределении, отличном от нормального, использовались критерии Манна–Уитни,

Вилкоксона и Крускала–Уоллиса; вычисление различий частот в независимых выборках проводилось с помощью критериев Фишера и χ^2 по Пирсону.

Результаты и обсуждение. Во всех группах в первые 24 ч были достигнуты целевые уровни гликемии: в 1-й группе — через 8 (3–9) ч, во 2-й — через 21 (8–24) ч, в 3-й — через 5 (1–6) ч, в 4-й — через 9 (4–10) ч ($p=0,045$). Динамику тяжести состояния пациентов по шкале APACHE II определяли через 72 ч (рис. 2).

При оценке динамики по шкале тяжести состояния APACHE II статистически значимой разницы во всех группах не выявлено. Таким образом, заданные целевые уровни гликемии не оказывают существенного влияния на динамику тяжести состояния пациентов.

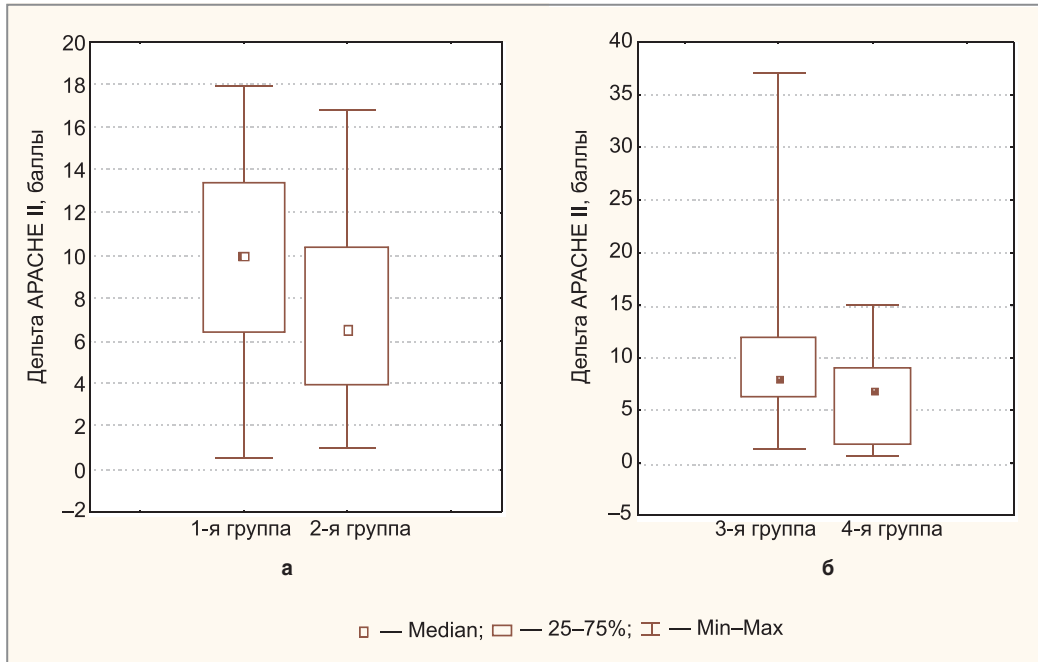


Рис. 2. Динамика тяжести состояния пациентов ОРИТ через 72 ч: а — в 1-й и 2-й группах, $p=0,13$; б — в 3-й и 4-й группах, $p=0,22$

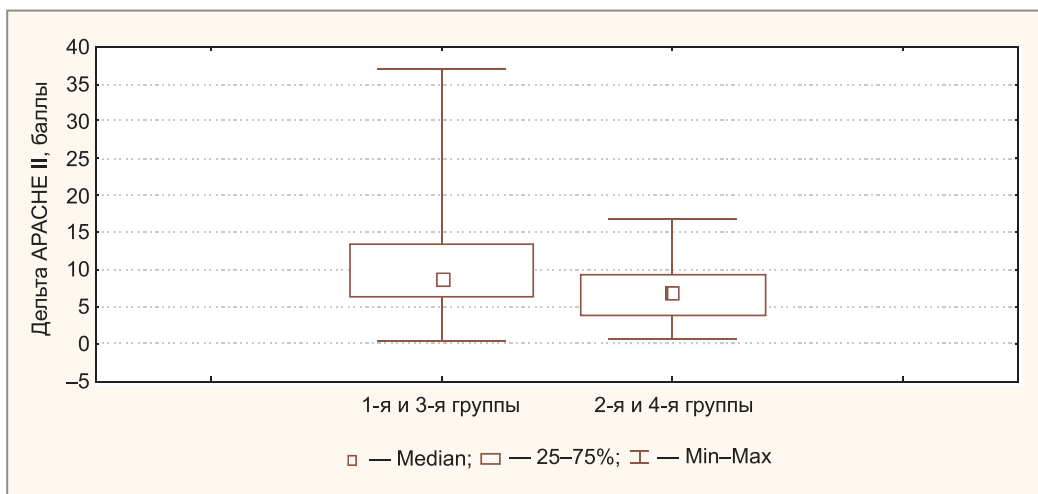


Рис. 3. Динамика тяжести состояния пациентов ОРИТ через 72 ч в группах с разными методами инсулинотерапии

При сравнении групп с разными способами введения инсулина выявлена статистически значимая разница динамики тяжести состояния по шкале АРАСНЕ II ($p=0,024$) (рис. 3). Однако при сравнении значений в 1-й и 2-й группах, а также в 3-й и 4-й значимой разницы не выявлено ($p=0,39$).

Таким образом, на динамику тяжести состояния по шкале АРАСНЕ II большее влияние оказывает не целевой уровень гликемии, а способ инсулинотерапии. При непрерывной инфузии инсулина установлена достоверная положительная динамика тяжести состояния пациентов в сравнении с дробными подкожными инъекциями. Кроме этого, в группах с более низкими целевыми значениями гликемии (6,5–8,5 ммоль/л) инфузия

инсулина имела тенденцию к большему увеличению по шкале АРАСНЕ II в сравнении с группами, где целевой уровень составлял 8,6–11,0 ммоль/л.

Летальный исход в стационаре в 1-й группе составил 4%, во 2-й — 20% ($p=0,22$), в 3-й — 0%, в 4-й — 17% ($p=0,13$).

Выживаемость пациентов через 3 мес в 1-й группе составила 96%, во 2-й — 50% ($p=0,001$), в 3-й и 4-й она соответственно уменьшилась до 95,2 и 52,1% ($p=0,004$). При оценке выживаемости через 3 мес получена статистически значимая разница между 1-й и 2-й группами, а также 3-й и 4-й группами (рис. 4).

Однако при сравнении выживаемости пациентов 1-й и 2-й групп, а также 3-й и 4-й статистически значимой

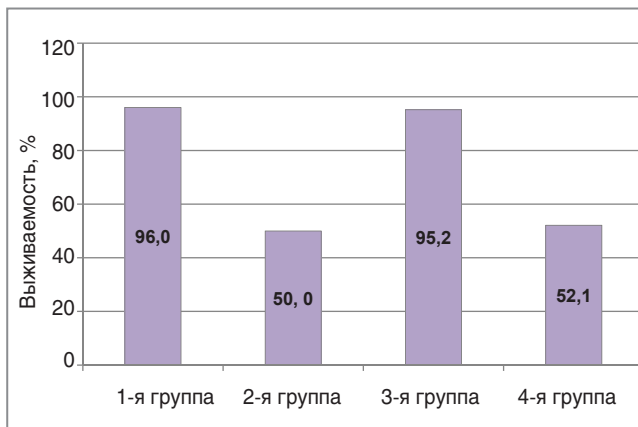


Рис. 4. Выживаемость через 3 мес в группах (p=0,001)

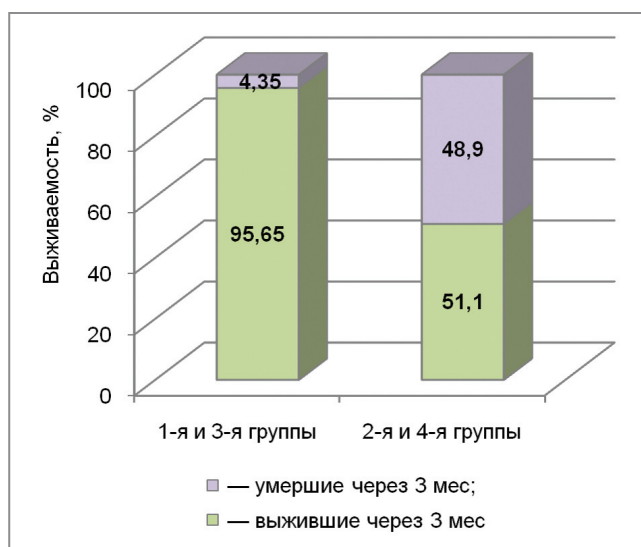


Рис. 5. Средняя выживаемость в группах с разными методами инсулинотерапии через 3 мес (p=0,001)

разницы не получено. При сравнении 1-й и 3-й групп, а также 2-й и 4-й по этим показателям получена статистически значимая разница значений (p=0,01) (рис. 5).

При этом частота гипогликемических событий в группах в течение 72 ч статистически значимо различалась. В 1-й группе число биохимических гипогликемий составило 32%, во 2-й — 85%, в 3-й — 19%, в 4-й — 26%. При сравнении 1-й и 2-й групп, где целевым являлся один и тот же уровень гликемии (6,5–8,5 ммоль/л), выявлена статистически значимая разница по количеству биохимических гипогликемий (p=0,002).

Это означает, что при более низких целевых уровнях гликемии (6,5–8,5 ммоль/л) наиболее безопасным является способ непрерывной инфузии инсулина.

Заключение. У пациентов ОРИТ, страдающих СД 2-го типа с различной хирургической патологией, целевые уровни гликемии 6,5–8,5 и 8,6–11,0 в рамках одного способа инсулинотерапии не ассоциированы с различиями в отношении тяжести и исхода основной патологии. У этих пациентов контроль гликемии в целевом диапазоне 6,5–11,0 ммоль/л с помощью внутри-

венной инфузии инсулина имеет преимущество перед дробными подкожными инъекциями данного препарата в отношении тяжести и исхода основной патологии.

Литература

1. Галстян Г.П. Хронические осложнения сахарного диабета: этиопатогенез, клиника, лечение. Русский медицинский журнал 2004; 23(12): 51–54.
2. Branco R.G., Tasker R.C., Garcia P.C., Piva J.P., Xavier L.D. Glycemic control and insulin therapy in sepsis and critical illness. J Pediatr (Rio J) 2007; 83: 128–136.
3. McAlister F.A., Majumdar S.R., Blitz S., et al. The relation between hyperglycemia and outcome in 2,471 patients admitted to the hospital with community-acquired pneumonia. Diabetes Care 2005; 28(4): 810–815.
4. Van den Berghe G., Wilmer A., Hermans G., et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. N Engl J Med 2006; 354: 449–461.
5. Brunkhorst F.M., Engel C., Bloos F., et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. N Engl J Med 2008; 358(2): 125–139.
6. Devos P., Preiser J., Melot C. Impact of tight glucose control by intensive insulin therapy on ICU mortality and the rate of hypoglycemia: final results of the glucontrol study. Intensive Care Med 2007; 33(Suppl 2): S189.
7. He W., Zhang T.Y., Zhou H., Li T., Zhao J.Y., Zhao D., Liu X.H., Hou J., Wang C., Xu Y. Impact of intensive insulin therapy on surgical critically ill patients. Zhonghua Wai Ke Za Zhi 2007 Aug; 45(15): 1052–1054.
8. Dellinger R.P., Levy M., Carlet J., et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Intensive Care Med 2008; 34(1): 17–60.
9. Michigan Health and Safety Coalition. A toolkit for intensive care units to improve the safety and quality of patient care. <http://www.mihealthandsafety.org/icu/9.htm>. 2008.
10. Rodbard H.W., Blonde L., Braithwaite S.S., Brett E.M., Cobin R.H., Handelsman Y., et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus. Endocr Pract 2007; 13(Suppl 1): 1–68.
11. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes — 2008. Diabetes Care 2008; 31(Suppl 1): S12–S54.
12. Mackenzie I., Ingle S., Zaidi S., Buczaski S. Tight glycaemic control: a survey of intensive care practice in large English hospitals. Intensive Care Med 2005; 31(8): 1136.
13. Finfer S., Chittock D.R., Su S.Y., Blair D., Foster D., Dhingra V., et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. N Engl J Med Mar 2009; 360(13): 1283–1297.
14. Kutcher M.E., Pepper M.B., Morabito D., Sunjaya D., Knudson M.M., Cohen M.J. Finding the sweet spot: identification of optimal glucose levels in critically injured patients. J Trauma 2011 Nov; 71(5): 1108–1114.
15. Griesdale D.E., de Souza R.J., van Dam R.M., et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. CMAJ 2009; 180: 821–827.
16. Wiener R.S., Wiener D.C., Larson R.J. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. JAMA 2008; 300(8): 933–944.
17. McMullin J., Brozek J., Jaeschke R., et al. Glycemic control in the ICU: a multicenter survey. Intensive Care Med 2004; 30(5): 798–803.
18. Clement S., Braithwaite S.S., Magee M.F., et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. Diabetes Care 2004. 27: 553–591.
19. Garber A.J., Moghissi E.S., Bransome E.D.Jr., et al. American College of Endocrinology position statement on inpatient diabetes and metabolic control. Endocrinol Pract 2004; 10: 77–82.
20. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В. М; 2011.

21. Marik P.E., Preiser J.C. Toward understanding tight glycemic control in the ICU: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2010 Mar; 137(3): 544–551.

References

- Galstyan G.R. Khronicheskie oslozhneniya sakharnogo diabeta: etiopatogenez, klinika, lechenie [Chronic complication of diabetes mellitus: etiopathogenesis, clinical picture, treatment]. *Rus Med Z — Russian Medical Journal* 2004; 23(12): 51–54.
- Branco R.G., Tasker R.C., Garcia P.C., Piva J.P., Xavier L.D. Glycemic control and insulin therapy in sepsis and critical illness. *J Pediatr (Rio J)* 2007; 83: 128–136.
- McAlister F.A., Majumdar S.R., Blitz S., et al. The relation between hyperglycemia and outcome in 2,471 patients admitted to the hospital with community-acquired pneumonia. *Diabetes Care* 2005; 28(4): 810–815.
- Van den Berghe G., Wilmer A., Hermans G., et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006; 354: 449–461.
- Brunkhorst F.M., Engel C., Bloos F., et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358(2): 125–139.
- Devos P., Preiser J., Melot C. Impact of tight glucose control by intensive insulin therapy on ICU mortality and the rate of hypoglycemia: final results of the glucontrol study. *Intensive Care Med* 2007; 33(Suppl 2): S189.
- He W., Zhang T.Y., Zhou H., Li T., Zhao J.Y., Zhao D., Liu X.H., Hou J., Wang C., Xu Y. Impact of intensive insulin therapy on surgical critically ill patients. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2007 Aug; 45(15): 1052–1054.
- Dellinger R.P., Levy M., Carlet J., et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med* 2008; 34(1): 17–60.
- Michigan Health and Safety Coalition. *A toolkit for intensive care units to improve the safety and quality of patient care*. <http://www.mihealthandsafety.org/icu/9.htm>. 2008.
- Rodbard H.W., Blonde L., Braithwaite S.S., Brett E.M., Cobin R.H.,

Handelsman Y., et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2007; 13(Suppl 1): 1–68.

- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes — 2008. *Diabetes Care* 2008; 31(Suppl 1): S12–S54.
- Mackenzie I., Ingle S., Zaidi S., Buczaski S. Tight glycaemic control: a survey of intensive care practice in large English hospitals. *Intensive Care Med* 2005; 31(8): 1136.
- Finfer S., Chittock D.R., Su S.Y., Blair D., Foster D., Dhingra V., et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360(13): 1283–1297.
- Kutcher M.E., Pepper M.B., Morabito D., Sunjaya D., Knudson M.M., Cohen M.J. Finding the sweet spot: identification of optimal glucose levels in critically injured patients. *J Trauma* 2011 Nov; 71(5): 1108–1114.
- Griesdale D.E., de Souza R.J., van Dam R.M., et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ* 2009; 180: 821–827.
- Wiener R.S., Wiener D.C., Larson R.J. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300(8): 933–944.
- McMullin J., Brozek J., Jaeschke R., et al. Glycemic control in the ICU: a multicenter survey. *Intensive Care Med* 2004; 30(5): 798–803.
- Clement S., Braithwaite S.S., Magee M.F., et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care* 2004. 27: 553–591.
- Garber A.J., Moghissi E.S., Bransome E.D.Jr., et al. American College of Endocrinology position statement on inpatient diabetes and metabolic control. *Endocrinol Pract* 2004; 10:77–82.
- Algoritmy spetsializirovannoy meditsinskoy pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom* [Schemes of specialized medical care for diabetics]. Pod red. Dedova I.I., Shestakovoy M.V. [Dedov I.I., Shestakova M.V. (editors)] Moscow; 2011.
- Marik P.E., Preiser J.C. Toward understanding tight glycemic control in the ICU: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2010 Mar; 137(3): 544–551.