

급성 질환에서 적극적 인슐린 치료

한림대학교 의과대학 내과학교실

김두만

The Significance of Intensive Insulin Treatment in Acutely Ill Patients

Doo-Man Kim

Department of Internal Medicine, Hallym University College of Medicine

서 론

세계적으로 당뇨병의 유병률과 발병률이 증가하면서 당뇨병 치료와 만성합병증의 예방 및 치료에 드는 비용의 증가와 합병증으로 인한 경제적 손실이 엄청나기 때문에 당뇨병의 1차 예방 및 2차 예방에 많은 관심을 쏟게 되었다[1,2]. 당뇨병 만성합병증을 예방하기 위한 2차 예방을 목적으로 진행된 연구 중에서 가장 유명한 것은 90년대 후반에 발표된 제1형 당뇨병 환자를 대상으로 연구한 ‘당뇨병 조절 및 합병증 치료(DCCT)’ 및 제2형 당뇨병 신환을 추적한 ‘United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)’가 있다. 이 두 연구는 적극적인 인슐린 치료를 통한 적극적 혈당 조절이 당뇨병의 만성합병증 특히 미세혈관합병증의 진행을 예방할 수 있음을 보여주었다. 이러한 대단위 연구결과로 인해 당뇨병 환자에게 엄격한 혈당조절이 중요하다는 사실은 인정되었지만, 급성 질환이나 입원환자에게서 발견되는 고혈당에 대한 관심은 상대적으로 적은 편이었다[3].

미국에서 발표된 최근의 보고에 의하면 약 420만 당뇨병 환자가 매년 입원치료를 받고, 약 150만 명의 입원환자가 의미 있는 고혈당으로 진단된다고 한다. 그러므로 미국의 경우에 매년 약 600만 명의 입원 환자가 고혈당으로 진단되는 것이다[3]. 아직 이 분야에 대한 우리나라 자료가 적어서 인용할 수 있는 수치는 없지만 질병이 서구화되고 있는 현실을 감안하면 상당수의 입원환자가 고혈당을 나타낼 것으로 생각된다[4]. 고혈당의 정도는 급성심근경색증 환자[5-9], 뇌졸중 환자[10] 및 관상동맥 우회로술(CABG)[11]과 같은 수술을 받은 환자의 사망률(mortality)이나 이환율(morbidity)을 예측하는 중요한 인자로 알려져 있다. 그러므로 고혈당이 발견되면 본래의 질병이나 진단명에 관계없이 입원 당시부터 고혈당을 적극적으로 조절하는 것이 중요하다. 즉 당뇨병 환자뿐만이 아니라 당뇨병이 아닌 다른 질환으로 입원한 환

자도 고혈당이 발견되면 적극적인 인슐린 치료로 엄격한 혈당조절이 필요하다는 것이다[4]. 이런 개념을 더욱 더 적극적으로 응용하여 van den Berghe 등은 기계호흡이 필요하여 외과계[12] 및 내과계 집중치료실[13](surgical and medical ICU)에서 치료 받는 환자를 대상으로 하여 포도당-인슐린용액 정맥주사로 혈당조절을 엄격하게 한 환자군이 수술 후의 사망률, 이환율 등이 감소한 결과를 발표하여 집중치료실에서 고혈당 치료가 중요함을 밝혔다[12,13]. 본 종설에서는 급성 질환에서 발견되는 고혈당이 중요한 이유를 알아보고, 최근까지 발표된 급성심근경색증에서 사망률 및 이환율과 고혈당 치료의 관련성, 그리고 집중치료실에서 적극적 인슐린 치료에 관한 연구결과를 검토하고자 한다.

급성 질환에서 고혈당의 발생기전

당뇨병이 없이 발생하는 스트레스 고혈당(stress hyperglycemia)에 대한 정의는 다양하지만 일반적으로 혈장 포도당 200 mg/dL을 기준으로 삼고 있다[4,14,15]. 스트레스 고혈당의 기전은 혈액의 길항호르몬 및 시토카인의 증가로 인한 인슐린 저항성에 의한 것으로 설명한다. 또 노령, 취약염, 저체온증, 저산소증 등으로 인한 인슐린결핍이 중요한 원인으로 작용하며, 텍스트로스(dextrose)의 과다한 정맥투여도 간과하기 쉬운 고혈당의 원인이다. 일반적으로 스트레스 고혈당의 발생은 병의 중증도에 비례한다[14]. 시토카인 중에서 특히 TNF- α 가 중요한데, TNF- α 는 근육에서 이화작용을 촉진하고 근수축의 억제 및 근생성을 조절하여 영향을 미친다. 또 TNF- α 는 인슐린의 신호전달체계를 변화시키기 때문에 당뇨병 및 비만과 관련한 인슐린 저항성의 중요한 원인으로 생각하고 있다. 또 다른 중요한 시토카인으로 MIF (migration-inhibitory factor)가 있다. MIF는 포식세포(macrophage)에서 주로 생성되고, 패혈증이나 패혈증 쇼크 환자에게서 증가

하며 TNF- α 생성에도 영향을 미친다[4].

환자가 급성 질환으로 입원하게 되면 전반적인 스트레스 반응이 일어난다. 스트레스 반응으로 에피네프린, 글루카곤, 코르티솔 및 성장호르몬 같은 인슐린에 대한 길항호르몬이 증가하게 되고, 이화작용의 가속화, 간에서의 포도당신생(gluconeogenesis) 및 지방분해가 일어난다. 이런 결과로 혈액 내에서 포도당, 유리지방산 및 케톤산이 증가한다[15]. 이들의 증가는 더 나아가 혈당 증가를 가속화시키고, 포도당 독성은 다시 췌장 베타세포에서의 인슐린 분비를 감소시킨다. 급성 질환이나 수술을 받은 환자는 유산이나 케톤산의 증가로 인해 산증(acidosis)에 빠지기 쉽다. 산증은 말초조직에서 인슐린 작용을 억제하고 인슐린 저항성을 초래하여 탄수화물 대사의 장애를 가져온다. 또 이런 대사장애의 결과로 급성 질환에 대한 생리적 반응의 장애가 초래되는 악순환이 일어나게 된다. 간혹 스트레스반응에 의해 저혈당이 유발되기도 하는데, 이런 경우는 대부분이 불충분한 포도당 공급에 의한 경우가 많다[16].

급성 질환이나 수술 후의 환자는 일상적인 활동이 불가능하고 여러 가지의 약물의 사용 등으로 인해 정상 혈당을 유지하기가 어렵다. 특히 입맛의 변화, 식욕의 감소, 식사처방의 변화 및 급식 등으로 인한 식사의 급격한 변동과 신체 활동의 저하로 인해 정상적인 신체 상태를 유지하지 못하는 것이 중요한 문제점으로 인식되고 있다. 실제로 급성 질환을 앓고 있는 당뇨병 환자에게 정상혈당을 유지하기가 매우 어렵다는 것은 잘 알려진 사실이다. 그리고 입원 중인 당뇨병 환자라 하더라도 인슐린 투여시간 등을 제대로 지키기가 어렵고, 갑작스런 고혈당을 조절하기 위해 인슐린을 처방 하는 것(sliding-scale regular insulin, SSI) 등이 실제로는 혈당의 심한 변동을 초래하기도 한다[17]. 이런 이유로 최근에는 환자 상태가 위중하지 않다면 SSI 방법으로 혈당을 조절하기 보다는 지속형 인슐린과 초속효성 인슐린을 이용한 다회 인슐린주사요법(basal-bolus insulin regimen)을 권장하는 추세이다[18].

급성 질환에서 인슐린 작용기전(Table 1)

급성 질환에서 인슐린은 항염증, 항산화, 항혈전, 항혈소관, 혈관확장과 혈당 강하작용을 통해 심장보호, 신경보호 및 세포자멸사 감소(antiapoptosis) 효과를 나타내게 된다[19-21].

혈청 포도당 농도를 200 mg/dL 미만으로 유지하면 당뇨병 케톤산증과 비케톤성 고혈당 상태를 예방할 수 있다고 과거부터 교과서에 실려 있었으나[14], 이런 견해는 과거에 스트레스 고혈당이 급성 질환에서 인슐린-비의존성 조직에 에너지원을 공급하는 일종의 적응기전으로 설명하였던 것과 일맥상통한다[22]. 이전에 설정된 이런 정도의 비교적 높은 혈당 조절목표는 저혈당의 위험을 감소시킬 수는 있었겠지만, 실제로는 혈당을 정상으로 유지하는 것이 중요하다는 점을 간과하게 만든 측면이 있었다. 그러므로 최근에는 식사량이 충분하지 않고 자율신경병증의 합병증이 있어서 저혈당 무감지증(hypoglycemia unawareness), 심혈관 질환 및 뇌혈관 질환의 위험이 높은 경우라 하더라도 최소한 혈당을 150~200 mg/dL로 유지하는 것이 좋다고 권장하고 있다[15].

입원 환자의 고혈당 또는 진단되지 않았던 당뇨병 환자의 고혈당

급성 질환이나 위중한 질환으로 환자가 입원한 경우에서 고혈당은 흔히 간과하기 쉬운 이상이다. 입상에서 자주 경험하는 상황은 급성 심근경색증이나 뇌혈관 질환으로 환자가 입원한 상태에서 당뇨병 과거력이 없이 입원 시에 고혈당이 발견되는 것이다. 위에서 언급한 바와 같이 고혈당이 유발되는 기전은 밝혀져 있지만 이런 경우에 스트레스에 의한 고혈당(stress hyperglycemia)인지 진단되지 않은 당뇨병에 의한 고혈당인지를 구분하는 방법은 아직 없다. 그러나 당화혈색소 측정이 당뇨병의 진단에 도움을 주는 것으로 생각하는 의사들이 많고 실제로 고혈당이 있는 상황에서 당화혈색소의 증가는 고혈당이 입원 전부터 있었음을 추정할 수 있다. 그렇지만 당화혈색소 농도가 정상이라고 해서 당뇨병이 아니라고 할 수는 없다[23].

급성 심근경색증으로 입원한 경우에 입원 시 혈당이 높았던 환자를 퇴원 후 2개월에 당부하검사를 시행하였던 연구에 의하면 입원 혈당이 180 mg/dL을 초과하는 경우는 스트레스 고혈당(stress hyperglycemia)보다는 당뇨병에 의한 고혈당일 가능성이 높다는 결론을 내리고 있고[4], 이런 결과는 최 등이 보고한 한국인 심근경색증 환자에게서도 확인되었다[7].

당뇨병은 유병률이 높은 질환이지만 성인의 경우에는 당뇨병의 진단이 늦게 되는 경우가 많다. 또 당뇨병 환자의

Table 1. The Mechanism of insulin's benefit in acute illness

1. Anti-inflammatory effects; decrease the level of NF κ B, I κ B, MCP-1, ICAM-1 and CRP
2. Antioxidant effect; decrease in reactive oxygen species (ROS) production
3. Antithrombotic effect; decrease the level of TF and PAI-1, profibrinolytic change
4. Vasodilatation and platelet inhibition; increase in NO release, cAMP and eNOS
5. Cardioprotective, neuroprotective and antiapoptotic effect
6. Glucose lowering effect

50%만이 진단 후 치료를 받고 있으며 나머지 50%는 적절한 치료를 받지 못하고 있다는 연구결과도 있다. 또 미국의 경우에 의미 있는 정도의 입원 고혈당을 보인 환자의 약 1/3이 당뇨병의 과거력이 없었다는 보고 등을 보면 입원 시에 고혈당이 발견된 환자는 당뇨병일 가능성이 높다고 볼 수 있다. 그러므로 입원 시 고혈당이 발견되면 일단 당뇨병으로 진단하고 적극적인 혈당 조절이 필요하다.

확실한 고혈당을 보이는 입원환자의 1/3 정도는 당뇨병의 과거력이 없는 경우이다. 당뇨병의 발병에서 진단에 이르기까지의 기간이 약 7~20년이 걸린다는 연구 등을 감안하면 당내인성 장애의 과거력이 없어도 입원환자의 고혈당은 진단받지 않은 당뇨병에 의한 것으로 간주하는 것이 좋다. 그러므로 고혈당이 발견되면 당뇨병에 의한 고혈당으로 간주하고 즉시 혈당을 정상으로 유지하려는 노력이 중요하다. 고혈당을 치료하여 얻는 효과는 당뇨병의 유무에 따라 얻어지는 결과이지 의사의 진단에 의한 것은 아니라는 의미이다[4].

입원 환자의 적극적 혈당조절과 급성 질환의 예후

미국의 경우에 당뇨병 환자 입원의 90% 이상은 당뇨병 자체와는 관련이 없는 다른 질환으로 입원하고, 입원 원인의 75%를 심혈관 질환이 차지한다. 그리고 제2형 당뇨병 환자의 주 사망원인의 70% 정도는 심혈관 질환에 의한 것이다. 급성 질환으로 입원한 당뇨병 환자는 당뇨병을 적극적으로 치료해야만 급성 질환의 예후가 좋고 입원 기간이 단축된다. 과거 연구에 의하면 당뇨병, 급성심근경색증, 뇌졸중 및 관상동맥 우회로술을 받은 환자를 대상으로 철저한 혈당 조절의 중요성을 연구한 결과들은 모두 사망률(mortality)이나 이환율(morbidity)을 감소시켰다[4,24]. 그러면 급성심근경색증, 집중치료실에 있어서 혈당조절의 중요성을 살펴보기로 한다.

1. 급성심근경색증

당뇨병이 급성 심근경색증 환자의 사망률과 이환율을 결정하는 중요한 독립적인 위험인자임은 잘 알려져 있고, 실제로 혈당이 가장 높은 군의 사망률이 가장 높다. 당뇨병이 없이 급성심근경색증이 발생한 환자에서 스트레스 고혈당이 사망률에 미치는 영향을 연구한 결과를 메타분석(meta-analysis)한 보고에 따르면 입원 당시의 혈당이 109~124 mg/dL이었던 환자는 이보다 혈당이 낮았던 환자에 비해 입원 사망률이 4배나 높았다[5]. 또 당뇨병 환자의 경우에 입원 당시의 혈당이 124~180 mg/dL이었던 환자는 2배 이상의 입원 사망률을 보였고, 심부전증과 심인성 쇼크의 발생도 의미 있게 증가하였다.

급성 심근경색증 환자에게 혈당 조절이 중요함을 보인 기념비적인 연구가 DIGAMI (Diabetes Insulin Glucose in

Acute Myocardial Infarction)이다[39]. DIGAMI 연구는 입원 혈당이 198 mg/dL 이상이었던 620명의 급성 심근경색증 환자를 대상으로 인슐린 치료 효과를 검증하였다. 인슐린 치료군은 포도당-인슐린용액을 정맥주사하고 나중에는 매일 4회의 인슐린 피하주사로 적극적 혈당조절을 한 군과 고식적인 방법으로 인슐린 치료를 시행한 군으로 나누었다. 1년 뒤에 적극적 혈당조절군은 사망률이 30% 감소하였고, 특히 당뇨병 환자군의 경우에는 입원 사망률 58% 감소, 1년 뒤 사망률 52% 감소를 보였다. 이들을 3.4년 추적한 결과에서는 적극적 혈당조절군에서 25%의 사망률 감소를 보였다[8].

DIGAMI-2 연구는 위에서 언급한 DIGAMI 연구의 두 군에 더해서 24시간 동안 포도당-인슐린용액을 정맥주사하고 그 뒤부터는 고식적 방법으로 인슐린 치료를 시행한 군을 포함하였다[9]. DIGAMI-2 연구는 DIGAMI 연구의 620명보다 633명이 더 많은 총 1,253명을 대상으로 하였으며 3년 뒤에 3군 간에 사망률 차이는 없었다. 즉 DIGAMI 연구와 달리 철저한 혈당 조절이 급성심근경색증 환자의 사망률을 줄이는 효과가 없었다. DIGAMI-2 연구와 같은 결과는 그 뒤에 시행된 HI-5[25], CREATE-ECLA 연구에서도 사망률 차이가 없는 결과로 나타났다[26]. 나중에 언급한 세 연구결과가 DIGAMI 연구와 다른 결과를 보인 이유로 인슐린 효과가 나타나기 전에 포도당 주사로 인한 고혈당 악화, 용액에 포함된 칼륨으로 인한 고칼륨혈증 및 수액 공급 과다의 가능성을 제시하고 있으며 포도당-인슐린용액의 느린 공급도 원인이 되었을 것으로 해석하고 있다[27,28].

DIGAMI-2 연구 후에 1,181명 환자를 2.1년(중앙값) 동안 추적 관찰한 결과에 의하면 인슐린 사용군이 심근경색증(non-fatal MI) 및 뇌졸중 발생이 오히려 더 많았고, 반면에 메트포르민 사용군은 이런 합병증 발생이 적어 심혈관 보호 효과를 보여주었다[29].

2. 외과계 집중치료실 환자

van den Berghe 등은 기계호흡이 필요하였던 외과계 집중치료실 환자 1,578명을 대상으로 포도당-인슐린용액 정맥주사에 의한 적극적 혈당조절 효과를 연구하였다. 고식적 인슐린 치료군(783명)은 혈당 조절목표를 180~200 mg/dL로 잡고 혈당이 215 mg/dL을 초과한 경우에만 인슐린을 주입하였고, 적극적 혈당조절군(765명)은 포도당-인슐린용액을 정맥 주사하여 혈당을 80~110 mg/dL로 유지하였다. 혈당을 80~110 mg/dL로 유지한 군이 180~200 mg/dL로 유지한 군에 비해 입원 사망률 34%, 균혈증 46%, 혈액투석 등이 필요한 급성신부전증은 41% 감소하였고, 집중치료실에서의 사망률도 의미 있게(4.6% 대 8.0%) 낮았다(Fig. 1). 특히 이런 효과는 집중치료실에서 5일 이상 치료 받은 환자에서 저명하였고, 이는 폐혈증에 의한 다장기 손상(multi-organ failure)의 예방 효과에 의한 것으로 추정된다. 또 입원 사망

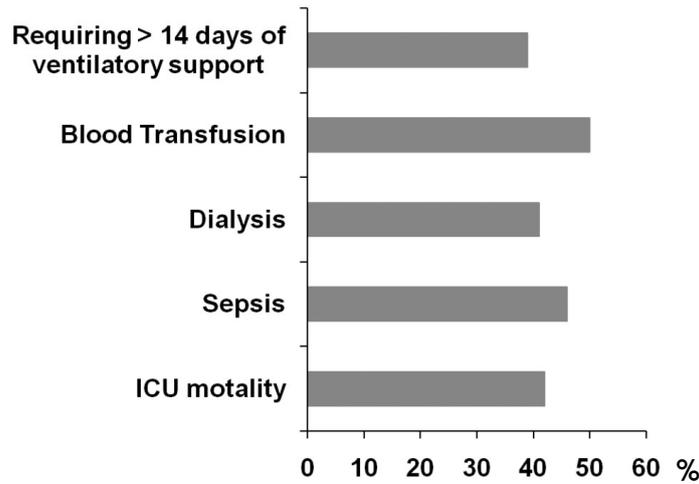


Fig. 1. Risk reduction after intensive insulin therapy in critically ill patients at surgical ICU.

물도 포도당-인슐린용액 정맥주사로 적극적인 혈당조절을 시도한 환자군에서 1/3 정도 감소하였다[12].

3. 내과계 집중치료실 환자

van den Berghe 등은 위의 결과에 고무되어 내과계 집중치료실 환자에게서도 외과계 집중치료실에서와 마찬가지로 방법으로 연구를 진행하였다. 대상환자의 16.9%에서 당뇨병 병력이 있었고, 혈당 조절은 외과계 집중치료실 환자와 같은 방법으로 시행하였다. 1,200명 환자를 분석(intention-to-treat analysis)한 결과에 의하면 적극적 인슐린 치료군과 고식적 치료군 사이에 입원 사망률에 있어서 차이(40.0% 대 37.3%, P 값 = 0.33)는 없었지만, 새로운 신장 손상의 감소, 기계호흡의 빠른 철회 및 집중치료실에서 빠른 퇴원에서는 좋은 결과를 보였다. 또 집중치료실에서 3일 미만으로 단기간 머물렀던 환자군에서 적극적 인슐린 치료군의 사망률이 높았지만 반대로 3일 이상 집중치료실에서 치료하였던 사망률이 더 낮았다[13].

이런 여러 연구들을 참고하여 미국당뇨병학회에서는 위중한 환자(critically ill patients)에게서는 혈당을 가능한 110 mg/dL에 가깝게 유지하고, 적어도 140 mg/dL 미만으로 조절하도록 권장하고 있다[24,30].

포도당-인슐린용액 정맥주사법

현재 널리 알려진 포도당-인슐린용액 정맥주사법에는 초기에 관상동맥 우회로술 환자를 대상으로 개발되어 나중에는 중환자실 환자에게 사용하고 있는 Portland protocol[11,31]과 Yale protocol[30], 급성 심근경색증 환자를 대상으로 한 DIGAMI protocol[8] 및 외과계 및 내과계 집중치료실 환자를 대상으로 van den Berghe 등이 사용한 Leuven protocol[12,13] 등이 잘 알려져 있다. 중환자를 대상으로 기

존에 사용하고 있는 포도당-인슐린용액 정맥주사법 12가지를 비교 분석한 연구에 따르면 protocol 마다 혈당 조절 목표도 낮게는 80 mg/dL에서 높게는 180 mg/dL로 서로 다르고, 실제적으로도 인슐린 주입 속도, 인슐린 주입량, 용량조절이나 혈당 측정 간격 및 저혈당에 대한 처치 등에서 모두 다른 방법을 사용하고 있다[22]. 또 인슐린 감수성의 인종적 차이로 인슐린 정맥주사에 의한 저혈당 발생 위험도 다를 것이다. 그러므로 의료 환경의 차이 등을 감안한 우리나라의 실정에 맞는 포도당-인슐린용액 정맥주사의 용량 조절법이 개발되어야 할 것이다. 또 각각 서로 다른 급성 질환에 따라 고혈당을 치료하는 포도당-인슐린용액 정맥주사법에 차이가 있어야 하는지와 내과계 집중치료실 환자를 대상으로 적극적 혈당조절이 내과 집중치료실 환자의 예후에 어떤 영향을 미치는지도 추가적으로 더 연구되어야 할 과제이다[4,14].

결론

당뇨병 환자가 입원하여 고혈당을 치료하게 되는 경우도 많지만 급성 질환으로 발생하는 고혈당의 발생도 많다. 고혈당의 정도는 급성심근경색증 환자, 뇌졸중 환자 및 관상동맥 우회로술과 같은 수술을 받은 환자의 사망률(mortality)이나 이환율(morbidity)을 예측하는 중요한 인자로 알려져 있다. 또 외과계 집중치료실 환자의 예후와 고혈당이 밀접한 관련이 있음이 알려졌다. 아직까지 우리나라에서는 급성 질환 환자를 대상으로 철저한 혈당조절에 대한 연구도 없었을 뿐만 아니라, 급성 질환 환자에게 동반한 고혈당을 치료하기 위한 포도당-인슐린용액 정맥주사법에 대한 고려가 적었던 것으로 생각된다. 또 인슐린 감수성의 인종적 차이로 인슐린 정맥주사에 의한 저혈당의 발생 위험도 다를 것이다. 그러므로 의료 환경의 차이 등을 감안한 우리나라의 실정에 맞는 인슐린 정맥주사 용량의 조절법이 개발되어야 할 것이다. 그러

므로 고혈당이 발견되면 본래의 질병이나 진단명에 관계없이 입원 당시부터 고혈당을 적극적으로 조절하는 것이 중요하다고 생각되며, 현재까지 중환자실 환자에게 가장 효과적으로 혈당을 조절이 가능한 방법은 포도당-인슐린용액 정맥 주사이므로 이 분야에 대한 많은 관심과 연구가 필요하다고 생각된다.

참 고 문 헌

1. Kim DM: The prevention of type 2 diabetes mellitus. *J Korean Med Assoc* 51:818-822, 2008
2. WHO Study Group on Prevention of Diabetes Mellitus: Prevention of diabetes mellitus: report of a WHO study group (WHO Technical Report Series; 844), 1994
3. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE: Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 87:978-982, 2002
4. Kim DM: The significance of hyperglycemia control in acutely ill or hospitalized patients. *J Korean Diabetes Assoc* 27:85-94, 2003
5. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC: Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 355:773-778, 2000
6. Abbud ZA, Shindler DM, Wilson AC, Kostis JB: Effect of diabetes mellitus on short- and long-term mortality rates of patients with acute myocardial infarction: a statewide study. *Myocardial Infarction Data Acquisition System Study Group. Am Heart J* 130:51-58, 1995
7. Choi KM, Lee KW, Kim SG, Kim NH, Park CG, Seo HS, Oh DJ, Choi DS, Baik SH: Inflammation, insulin resistance, and glucose intolerance in acute myocardial infarction patients without a previous diagnosis of diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 90:175-180, 2005
8. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenstrom A, Wedel H, Welin L: Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 26:57-65, 1995
9. Malmberg K, Ryden L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, Efendic S, Fisher M, Hamsten A, Herlitz J, Hildebrandt P, MacLeod K, Laakso M, Torp-Pedersen C, Waldenstrom A: Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J* 26:650-661, 2005
10. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC: Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 32:2426-2432, 2001
11. Furnary AP, Zerr KJ, Grunkemeier GL, Starr A: Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. *Ann Thorac Surg* 67:352-360
12. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R: Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 345:1359-1367, 2001
13. van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, Van Wijngaerden E, Bobbaers H, Bouillon R: Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 354:449-461, 2006
14. Hirsch IB: In-patient hyperglycemia--are we ready to treat it yet? *J Clin Endocrinol Metab* 87:975-977, 2002
15. McCowen KC, Malhotra A, Bistrian BR: Stress-induced hyperglycemia. *Crit Care Clin* 17:107-124, 2001
16. Gonder-Frederick LA, Carter WR, Cox DJ, Clarke WL: Environmental stress and blood glucose change in insulin-dependent diabetes mellitus. *Health Psychol* 9:503-515, 1990
17. Queale WS, Seidler AJ, Brancati FL: Glycemic control and sliding scale insulin use in medical inpatients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 157:545-552, 1997
18. Umpierrez GE, Smiley D, Zisman A, Prieto LM, Palacio A, Ceron M, Puig A, Mejia R: Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes (RABBIT 2 trial). *Diabetes Care* 30:2181-2186, 2007
19. Dandona P, Chaudhuri A, Ghanim H, Mohanty P:

- Proinflammatory effects of glucose and anti-inflammatory effect of insulin: relevance to cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 99:15B-26B, 2007
20. Dandona P, Chaudhuri A, Ghanim H, Mohanty P: Insulin as an anti-inflammatory and antiatherogenic modulator. *J Am Coll Cardiol* 53:S14-S20, 2009
 21. Muniyappa R, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ: Cardiovascular actions of insulin. *Endocr Rev* 28:463-491, 2007
 22. Wilson M, Weinreb J, Hoo GW: Intensive insulin therapy in critical care: a review of 12 protocols. *Diabetes Care* 30:1005-1011, 2007
 23. Peters AL, Davidson MB, Schriger DL, Hasselblad V: A clinical approach for the diagnosis of diabetes mellitus: an analysis using glycosylated hemoglobin levels. Meta-analysis Research Group on the Diagnosis of Diabetes Using Glycated Hemoglobin Levels. *JAMA* 276:1246-1252, 1996
 24. ACE/ADA Task Force on Inpatient Diabetes: American College of Endocrinology and American Diabetes Association Consensus statement on inpatient diabetes and glycemic control. *Diabetes Care* 29:1955-1962, 2006
 25. Cheung NW, Wong VW, McLean M: The Hyperglycemia: Intensive Insulin Infusion in Infarction (HI-5) study: a randomized controlled trial of insulin infusion therapy for myocardial infarction. *Diabetes Care* 29:765-770, 2006
 26. Chaudhuri A, Miller M, Nesto R, Rosenberg N, Dandona P: Targeting glucose in acute myocardial infarction: has glucose, insulin, and potassium infusion missed the target? *Diabetes Care* 30:3026-3028, 2007
 27. Diaz R, Goyal A, Mehta SR, Afzal R, Xavier D, Pais P, Chrolavicius S, Zhu J, Kazmi K, Liu L, Budaj A, Zubaid M, Avezum A, Ruda M, Yusuf S: Glucose-insulin-potassium therapy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA* 298:2399-2405, 2007
 28. Deedwania P, Kosiborod M, Barrett E, Ceriello A, Isley W, Mazzone T, Raskin P: Hyperglycemia and acute coronary syndrome: a scientific statement from the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 117:1610-1619, 2008
 29. Mellbin LG, Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Ryden L: The impact of glucose lowering treatment on long-term prognosis in patients with type 2 diabetes and myocardial infarction: a report from the DIGAMI 2 trial. *Eur Heart J* 29:166-176, 2008
 30. Inzucchi SE: Clinical practice. Management of hyperglycemia in the hospital setting. *N Engl J Med* 355:1903-1911, 2006
 31. Portland: Portland Protocol. Providence Health Systems. Available from http://www.providence.org/oregon/programs_and_services/heart/portlandprotocol/ Accessed 20 Mar 2009