

# TĂNG GLUCOSE MÁU Ở CÁC BỆNH NGUY KỊCH

*Trần Hữu Dàng*

*Bộ môn Nội, Trường Đại học Y Dược Huế*

## Tóm tắt

Bình thường glucose máu được điều chỉnh ở mức 70 – 130 mg/dL, glucose thường bị thay đổi khi mắc bệnh, dù trước đó có bị đái tháo đường (ĐTĐ) hay không. Tăng glucose thường được ghi nhận ở những bệnh nhân mắc bệnh nguy kịch. Glucose máu tăng trong các bệnh nguy kịch là do phóng thích nhiều hormon làm tăng glucose máu như glucagon, epinephrine, norepinephrine, cortisol, hormone tăng trưởng và insulin-like growth factor đồng thời sản xuất quá nhiều các chất trung gian của sự viêm và các cytokine như TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6. Glucose máu tăng có tiên lượng xấu, nhưng kiểm soát glucose nghiêm ngặt nguy cơ hạ glucose máu tăng cao. Glucose máu hợp lý trên các bệnh nhân bị các bệnh nguy kịch nên là dưới 8 - 9 mmol/L.

**Từ khóa:** Glucose máu, bệnh nguy kịch, tăng glucose do stress

## Summary

### HYPERGLYCEMIA IN PATIENTS WITH CRITICAL ILLNESS

*Tran Huu Dang*

*Dept. of Internal Medicine, Hue University of Medicine and Pharmacy*

Blood glucose is normally stabled at the level of 70 – 130 mg/dL. Blood glucose is usually changed in case of illness, whether or not having previous diabetes. Hyperglycemia was usually seen in the critical illness patients. Blood glucose is increased in critical illnesses as the increasing in hormone release that make the increase of glucagon, epinephrine, norepinephrine, cortisol, growth hormone and insulin-like growth factor which help to increase blood glucose as well as the increasing in producing inflammatory intermediate factors and cytokines such as TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6. Hyperglycemia result in bad prognostic, nevertheless strict glycemia control causing high risk hypoglycemia. Resonable control of blood glucose in critical illness patients should be less than 8 - 9 mmol/L.

**Key words:** Blood glucose, critical illness, hyperglycemia due to stress

## 1. TỔNG QUAN

Bình thường glucose máu được điều chỉnh ở mức 70 – 130 mg/dL, glucose thường bị thay đổi khi mắc bệnh, dù trước đó có bị đái tháo đường (ĐTĐ) hay không. Sự thay đổi điều hòa glucose này khi cơ thể bị bệnh, trước đây được gọi là “ĐTĐ do stress” hoặc “ĐTĐ do tổn thương”. Từ lâu đây được xem như một đáp ứng stress có lợi của cơ thể. Thật vậy, theo hiểu biết kinh điển, một sự gia tăng glucose máu vừa phải khi cơ thể mắc

bệnh sẽ có lợi cho những cơ quan rất cần năng lượng từ glucose mà không lệ thuộc sự hiện diện của insulin để nhận glucose như não, tế bào máu. Glucose máu tăng như một sự đảm bảo giúp chống lại tình trạng hạ glucose máu và sự tổn thương não thông qua sự cung cấp glucose bình thường. Tuy nhiên khi glucose vượt trên mức 220 mg/dl sẽ gây đa niệu thẩm thấu dẫn đến mất nước. Ngoài ra, hiểu biết về lý thuyết ĐTĐ cho thấy glucose tăng cao không kiểm soát sẽ gây biến chứng nhiễm

- Địa chỉ liên hệ: Trần Hữu Dàng, email: bsthdang@gmail.com

- Ngày nhận bài: 3/3/2013 \* Ngày đồng ý đăng: 17/4/2013 \* Ngày xuất bản: 30/4/2013

DOI: 10.34071/jmp.2013.2.1

trùng. Nhiều nghiên cứu cho thấy glucose máu tăng, ngay với mức độ vừa phải ở các tình huống bệnh lý cũng là nguy cơ quan trọng làm gia tăng bệnh suất và tử suất các tình huống bệnh lý này. Các nghiên cứu đáng tin cậy cho thấy kiểm soát glucose máu thật tốt bằng điều trị insulin tích cực ở những trường hợp tăng glucose máu do bệnh nguy kịch tại đơn vị chăm sóc hậu phẫu tích cực làm cải thiện bệnh suất và tử suất.

Tăng glucose do stress thường được ghi nhận ở những bệnh nhân mắc bệnh nguy kịch, khá thường gặp ở khoa cấp cứu dù những bệnh nhân này chưa mắc ĐTĐ trước khi vào viện lần này. Trước đây người ta không chú ý nhiều vấn đề điều trị tăng glucose ở những bệnh nhân này, vì cho rằng glucose máu tăng cao trong những trường hợp này là phản ứng bảo vệ của cơ thể khi bị bệnh cấp nặng. Tuy nhiên hiện nay thông qua nhiều nghiên cứu trên người cũng như trên súc vật thí nghiệm đã có nhiều bằng chứng cho thấy glucose máu tăng cao, dù chỉ mức độ vừa ở những đối tượng không bị bệnh ĐTĐ thường dẫn đến những hậu quả không tốt, tỷ lệ tử vong gia tăng ở nhóm đối tượng này. Ngoài ra, cũng đã có bằng chứng cho thấy kiểm soát glucose tốt trên những đối tượng này sẽ cho tiên lượng tốt hơn. Riêng trên những đối tượng nhồi máu não, các nghiên cứu gần đây trên súc vật thí nghiệm cho thấy nếu kiểm soát glucose máu tốt bằng insulin sẽ làm giảm thương tổn não, điều này gợi ý tăng glucose máu do stress cũng có thể là một yếu tố nguy cơ gây thương tổn não.

Tổn thương thần kinh, thiếu máu cơ tim cấp và nhiễm trùng là 3 bệnh lý phổ biến ở khoa cấp cứu. Nhiều trong số những bệnh nhân này tử vong sau đó do các bệnh lý này, do các biến chứng của bệnh và do hội chứng rối loạn chức năng đa cơ quan. Hội chứng rối loạn chức năng đa cơ quan có đặc trưng là sự suy giảm dần dần chức năng của  $\geq 2$  hệ thống cơ quan ở những bệnh nhân mắc bệnh nguy kịch, đồng thời sự hoạt hóa hệ thần kinh nội tiết cũng bị suy giảm kèm xuất hiện tình trạng tiền viêm, tình trạng tiền đông máu.

Suốt giai đoạn chăm sóc ở khoa cấp cứu, các yếu tố như kém tưới máu, xuất huyết, truyền máu,

nhiễm trùng bệnh viện, nhiễm khuẩn huyết, hoặc thông khí cơ học không thích hợp làm nặng thêm sự thương tổn các mô đã bị ảnh hưởng gây nên sự đáp ứng bất lợi về chuyển hóa kéo dài. Đáp ứng diễn tiến stress này tạo nên một vòng luẩn quẩn có thể gây nên các hậu quả như làm thương tổn thêm đối với các mô, hội chứng rối loạn chức năng đa cơ quan và tử vong. Tuy nhiên, chúng cũng có thể làm giảm nhẹ các hậu quả của đáp ứng thần kinh nội tiết trong bối cảnh hội chứng rối loạn chức năng đa cơ quan. Tăng glucose máu do stress có thể vừa là yếu tố nguy cơ đối với hội chứng rối loạn chức năng đa cơ quan, vừa gây bất thường quá trình hô hấp tế bào, quá trình đông máu, chức năng miễn dịch, phản ứng viêm. Câu hỏi ở đây là nếu điều trị tăng glucose có giúp giảm nhẹ các biến chứng? Bài viết này nhằm mục đích tìm hiểu nguyên nhân gây tăng glucose máu ở các tình huống bệnh nguy kịch đồng thời tóm lược kết quả thử nghiệm lâm sàng kiểm soát glucose bằng insulin trên 3 nhóm bệnh lý cấp: Thương tổn thần kinh, nhồi máu cơ tim cấp và nhiễm trùng

## 2. ĐỊNH NGHĨA

Tăng glucose máu do stress là tình trạng glucose máu tăng kèm HbA1C bình thường, bất kể bệnh nhân bị ĐTĐ hay không. Trị số glucose bất kỳ lúc vào viện trong khoảng 108 – 180 mg/dL, trị số glucose đói vào sáng hôm sau lúc nhập viện trong khoảng 110 – 141mg/dL (theo KC Mehta). Chính vai trò của trục Dưới đồi – Tuyến yên – Tuyến thượng thận tham dự vào sự đáp ứng stress thần kinh nội tiết này.

## 3. TỶ LỆ MẮC BỆNH

Tỷ lệ bệnh nhân bị tăng glucose máu do stress khó để xác định, do tiêu chuẩn chẩn đoán không thống nhất. Sau đây là một số ghi nhận liên quan đến tỷ lệ mắc bệnh.

- Một thống kê tại một trung tâm chăm sóc tích cực ở Mỹ ghi nhận, vào thời điểm nhập viện có hơn 60% bệnh nhân có trị số glucose máu  $> 110$  mg/dL, 38% bệnh nhân với trị số glucose máu  $> 150$ mg/dL và 23% số bệnh nhân có trị số glucose

máu > 200 mg/dL. Trong số những bệnh nhân này chỉ có 1/5 số bệnh nhân có tiền sử ĐTĐ đã được chẩn đoán.

- Một ghi nhận khác cho thấy: Có khoảng 1/3 số bệnh nhân tăng glucose lúc nhập viện chưa được chẩn đoán ĐTĐ trước đó. Khoảng 20 – 40% bệnh nhân đột quỵ cấp do nhồi máu bị tăng glucose máu không kể đến tiền sử ĐTĐ.

- Tăng glucose máu là một yếu tố nguy cơ diễn biến xấu đối với những bệnh nhân bị bệnh nguy kịch, phẫu thuật, hoặc điều trị với corticoid.

#### 4. TẠI SAO TĂNG GLUCOSE TRONG CÁC BỆNH CẤP?

Glucose máu tăng trong các bệnh nguy kịch là do phóng thích nhiều hormone làm tăng glucose máu như glucagon, epinephrine, norepinephrine, cortisol, hormone tăng trưởng và insulin-like growth factor đồng thời sản xuất quá nhiều các chất trung gian của sự viêm và các cytokine như

TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6.

Các chất trung gian của sự viêm gây nên đáp ứng chuyển hóa đối với thương tổn và có thể thúc đẩy hội chứng rối loạn chức năng đa cơ quan. Trong quá trình bệnh nguy kịch có sự gia tăng đáp ứng viêm hệ thống với đặc trưng gia tăng sản xuất các cytokine tiền viêm như IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  và yếu tố ức chế đại thực bào, đồng thời làm giảm các cytokine kháng viêm như IL-2, IL-4, IL-10.

Nồng độ glucose ngoại bào tăng cao gây ức chế G6PD (glucose-6- phosphate dehydrogenase) làm giảm sản xuất Oxy cơ bản ở những bạch cầu đa nhân đã được hoạt hóa. Nghiên cứu in vivo cho thấy khi glucose tăng, khả năng diệt khuẩn của bạch cầu đa nhân bị giảm, ngược lại trên súc vật bị chấn thương, khi glucose được kiểm soát tốt sẽ làm tăng khả năng miễn dịch do bảo tồn khả năng thực bào. Những ghi nhận này chứng tỏ kiểm soát glucose tốt trong tình huống bệnh nguy kịch giúp giảm nguy cơ nhiễm trùng.

**Bảng 1.** Tác dụng của các hormone và cytokin lên chuyển hóa trong quá trình stress

| Hormone             | Tác dụng chuyển hóa                                                                  |
|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Cortisol            | Tăng tân sinh glucose                                                                |
| Epinephrine         | Tăng tân sinh glucose<br>Tăng phân hủy glycogen<br>Tăng phân hủy mỡ<br>Kháng insulin |
| Norepinephrine      | Tăng tân sinh glucose<br>Tăng phân hủy mỡ<br>Kháng insulin                           |
| Glucagon            | Tăng tân sinh glucose<br>Tăng phân hủy glycogen                                      |
| Hormone tăng trưởng | Kháng insulin                                                                        |
| TNF- $\alpha$       | Kháng insulin                                                                        |

#### 5. KẾT QUẢ QUA MỘT SỐ NGHIÊN CỨU

Ở những bệnh nhân vào khoa cấp cứu, tăng glucose máu do stress thường dẫn đến kết quả không tốt, nhất là những bệnh nhân bị thương tổn thần kinh, thương tổn tim và nhiễm trùng. Các tác giả nghiên cứu cố gắng làm rõ việc tăng glucose phải chăng chỉ đơn giản là một biểu hiện của bệnh nguy kịch hay bản thân tăng glucose máu là một yếu tố nguy cơ gây kết quả xấu trong diễn biến bệnh. Kết quả nghiên cứu thu được chưa cho kết luận rõ ràng.

##### 5.1. Trên những bệnh nhân thương tổn thần kinh

Một nghiên cứu tiến cứu trên những bệnh nhân bị chấn thương sọ não nặng cho thấy tỷ lệ tử vong cao và hậu quả về thần kinh thường xấu nếu glucose máu thời điểm vào viện  $\geq 11,1$  mmol/L. Một nghiên cứu khác cho thấy đỉnh glucose máu lúc vào viện tương quan nghịch với thang điểm Glasgow và liên quan với tiên lượng tử vong. Kết quả nghiên cứu này cũng cho thấy nồng độ glucose cao lúc vào viện cũng tương quan với sự

gia tăng nồng độ epinephrine, norepinephrine, với mức glucose máu  $> 9,5$  mmol/L thường có tỷ lệ tử vong cao.

Một nghiên cứu tiền cứu thuần tập trên 750 bệnh nhân đột quỵ cấp, không có tiền sử ĐTĐ, glucose máu gia tăng cho tiên lượng xa về bệnh suất và tử suất tăng cao. Một số nghiên cứu mô tả khác trên đối tượng bệnh nhân đột quỵ, với nồng độ glucose máu trên  $6 - 8$  mmol/L sẽ có nguy cơ tử vong cao trong vòng 30 ngày. Nguy cơ gấp 3,07 lần (khoảng tin cậy 95%,  $2,50 - 3,79$ ) ở nhóm bệnh nhân không bị ĐTĐ, nguy cơ gấp 1,30 lần (khoảng tin cậy 95%,  $0,49 - 3,43$ ) ở nhóm bệnh nhân ĐTĐ.

## **5.2. Trên những bệnh nhân bị hội chứng vành cấp**

Nhiều nghiên cứu ghi nhận, glucose máu tăng cao trên những bệnh nhân hội chứng vành cấp thường có tiên lượng xấu. Một nghiên cứu trên 1664 bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp, Wahab và cộng sự đã xác định mức glucose máu  $> 11$  mmol/L khi bệnh nhân vào viện thường có tỷ lệ tử vong tăng cao trong vòng 1 năm dù có tiền sử ĐTĐ hay không. Một nghiên cứu tương tự trên những bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp Norhammer và cộng sự đã ghi nhận trên những bệnh nhân có glucose máu tăng cao tỷ lệ tái nhồi máu, suy tim và các biến cố tim mạch tăng cao. Nghiên cứu trên những bệnh nhân đái tháo đường bị nhồi máu cơ tim được áp dụng điều trị với truyền insulin – glucose khi vào viện theo dõi trong 3 – 4 năm sau đó cho thấy kết quả tốt trên nhóm áp dụng điều trị này.

Tuy nhiên một sự phân tích số liệu trên 20.201 bệnh nhân nhồi máu cơ tim với ST chênh lên ở 470 trung tâm (nghiên cứu CREATE-ECLA) không ghi nhận sự khác nhau có ý nghĩa về tỷ lệ tử vong, tỷ lệ bệnh nhân bị ngừng tim hoặc choáng tim. Kết quả nghiên cứu ngược với những đánh giá trên đây có thể do chưa phân biệt bệnh nhân đã bị ĐTĐ hay không và bệnh nhân có được điều trị với truyền cùng lúc glucose – insulin – Kali hay không.

## **5.3. Trên những bệnh nhân nhiễm trùng và choáng nhiễm trùng**

Một nghiên cứu năm 2001 trên những bệnh

nhân bị bệnh nặng tại đơn vị chăm sóc tích cực, Van den Berghe và cộng sự đã chứng minh rằng điều trị insulin tích cực nhằm kiểm soát glucose trong khoảng  $4,1 - 6,1$  mmol/L giúp giảm tỷ lệ tử vong từ 8% theo điều trị quy ước xuống còn 4,6% (giảm 42%). Do điều trị tích cực với insulin góp phần giảm sự suy chức năng các cơ quan, giảm nhiễm khuẩn huyết từ đó góp phần giảm tỷ lệ tử vong chung.

Mặc dầu kết quả nêu trên rất lạc quan, tuy nhiên cũng theo nhóm tác giả trên cập nhật gần đây trên một nghiên cứu thuần tập tiền cứu trên đối tượng chọn ngẫu nhiên lại cho kết quả khác, tỷ lệ tử vong trên bệnh nhập viện không khác nhau giữa 2 nhóm có điều trị và không điều trị tích cực với insulin (37,2% so với 39,9%,  $p = 0,3$ ), tuy nhiên sau khi hiệu chỉnh số liệu, kết quả cho thấy tỷ lệ tử vong có giảm ở nhóm kiểm soát glucose nghiêm ngặt so với nhóm điều trị theo quy ước ( $p = 0,05$ ). Ở nhóm được điều trị tích cực với insulin trong 3 ngày hoặc hơn tại đơn vị điều trị tích cực, tỷ lệ tử vong giảm từ 52,5% xuống 43,0% ( $p = 0,009$ ). Nhưng ngược lại ở nhóm chỉ điều trị dưới 3 ngày tỷ lệ tử vong lại cao hơn.

Một nghiên cứu đa trung tâm, ngẫu nhiên so sánh giữa 2 nhóm điều trị tích cực bằng insulin và điều trị theo quy ước trên những bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết nặng và choáng nhiễm khuẩn cho thấy tỷ lệ tử vong không khác nhau ở thời điểm 28 ngày (21,9% so với 21,6%,  $p = 1,0$ ) cũng như thời điểm 90 ngày (32,8% so với 29,5%,  $p = 0,43$ ) trong lúc đó nguy cơ hạ glucose máu lại gia tăng (12,1% so với 2,1%) ở nhóm kiểm soát glucose nghiêm ngặt so với nhóm điều trị theo quy ước

## **5.4. Thời điểm và nguy cơ của kiểm soát glucose tích cực**

Mặc dầu đã có bằng chứng về diễn biến xấu khi glucose máu tăng trên những bệnh nhân thương tổn tim cấp, thương tổn thần kinh và nhiễm trùng, trong lúc đó vẫn có các bằng chứng ở những nghiên cứu đối chứng có kết quả ngược lại. Hơn nữa, nếu cần xác định một trị số glucose lý tưởng, trị số này vẫn chưa rõ ràng. Mặc dầu khi glucose máu tăng rõ ( $> 10$  mmol/L) đều xấu cho tất cả những

bệnh nhân này, sự kiểm soát tích cực glucose cũng không chứng minh lợi ích rõ rệt.

Tuy vẫn chưa có thử nghiệm đầy đủ về kiểm soát glucose tích cực tại các khoa cấp cứu, số liệu thu được từ nghiên cứu trên các nhóm đối tượng khác cho thấy sự kiểm soát glucose nghiêm ngặt có tỷ lệ hạ glucose máu gia tăng có ý nghĩa. Gần đây Mackenzie và cộng sự thông báo rằng glucose được kiểm soát nghiêm ngặt bởi những điều dưỡng chăm sóc cạnh giường, glucose trung bình đạt  $7 \pm 2,4$  mmol/L, vẫn có đến 42% bệnh nhân bị hạ glucose từng lúc được xác định với glucose  $< 2,2$  mmol/L.

Kiểm soát glucose càng tích cực nguy cơ hạ glucose máu đối với bệnh nhân càng cao hơn. Hạ glucose máu cấp có thể kích thích tiết các hormone làm tăng glucose máu như epinephrine, cortisol gây nên những tác dụng bất lợi về hệ thống miễn dịch và tim mạch. Hạ glucose máu cấp tính cũng gây nên những biến đổi về sự tiết và điều hòa TSH kéo dài, cũng như những tác động bất lợi lên chính sự sản xuất hormone giáp.

Thông qua những diễn biến về sinh lý bệnh, glucose máu tăng cao sẽ gây thương tổn tế bào sau nhiều giờ, như vậy sự kiểm soát glucose nghiêm ngặt trong những giờ đầu mới vào cấp cứu sẽ có lợi hơn là sự kiểm soát glucose máu tăng giai đoạn sau đó do bất thường về miễn dịch và đông máu. Tuy nhiên cho đến nay người ta vẫn chưa xác định thời điểm bước ngoặt này trên người.

Mặc dầu có những quan điểm trái ngược về sự kiểm soát glucose nghiêm ngặt ở giai đoạn cấp cứu, thầy thuốc lâm sàng cấp cứu luôn phải đối diện với câu hỏi có nên điều trị tăng glucose máu

hay không ?

Một sự lựa chọn là đợi cho đến khi có bằng chứng thuyết phục hơn và tiếp tục để glucose máu tăng. Cách này sẽ giảm thiểu nguy cơ hạ glucose máu do điều trị, thái độ điều trị này thường được thực hiện hiện nay ở các khoa cấp cứu đông bệnh nhân, quá bận rộn.

Một sự lựa chọn khác, đó là điều trị tăng glucose máu một cách tích cực nhằm hy vọng thu được kết quả tốt. Đây là cách “đi trước bằng cò” và có thể gây nên tai biến.

Có lẽ phương cách hợp lý nhất là cố gắng duy trì nồng độ glucose máu dưới  $8 - 9$  mmol/L ở khoa cấp cứu. Thái độ điều trị này phù hợp với kết quả của hầu hết các thử nghiệm ghi nhận cũng như những thử nghiệm có kiểm chứng gần đây trên những bệnh nhân bị các bệnh nguy kịch được theo dõi tích cực. Thái độ điều trị dung hòa này giảm thiểu tình trạng hạ glucose máu do điều trị so với cách triệu trị kiểm soát glucose máu một cách tích cực.

## 6. KẾT LUẬN

Tăng glucose máu thường có kết quả không tốt đối với những bệnh nhân bị bệnh nguy kịch các bệnh lý thần kinh, tim mạch hoặc nhiễm trùng, tuy nhiên người ta chưa biết đó có phải là sự phối hợp của nguyên nhân hay không. Điều trị kiểm soát glucose chặt chẽ với chích insulin tích cực có thể lợi ích ở một số bệnh nhân, tuy nhiên nhiều thử nghiệm lâm sàng đối chứng ghi nhận tỷ lệ tai biến hạ glucose máu cũng đáng kể. Do đó trị số glucose máu hợp lý trên các bệnh nhân bị các bệnh nguy kịch ở phòng cấp cứu nên là  $< 8 - 9$  mmol/L.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Trần Hữu Dàng, Bùi Quốc Đạt và cs. (2007). Nghiên cứu mối liên quan giữa đường huyết với mức độ hôn mê và tỷ lệ tử vong ở bệnh nhi bị co giật và/hoặc hôn mê. Hội nghị khoa học toàn quốc chuyên ngành Nội tiết và chuyển hóa lần thứ Ba. (Hà nội 9 - 10/11/2007).
2. Alberti KG, Thomas DJ (1979) The management of diabetes during surgery. British Journal of Anaesthesia [1979, 51(7):693-710].
3. Annane D et al (2000). A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. JAMA 2000; 283: 1038-1045.
4. Brunkhorst FM, Kuhnt E, Engel C, et al (2005). Intensive insulin therapy in patient with severe sepsis and septic shock is associated with an increased rate of hypoglycemia - results from a randomized multicenter study (VISEP) (abstract).

- Infection 2005; 33(Supp 11):19.
5. Furnary AP, Wu Y (2006). Clinical effects of hyperglycemia in the cardiac surgery population: the Portland Diabetic Project. *Endocr Pract* 2006; 12:22-26.
  6. Greet Van Den Berghe (2008). Acute Endocrinology From Cause to consequence. 255-270.
  7. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, et al (2006). Management of hyperglycemic crises in adult patients with diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006; 29(12): 2739-48.
  8. Krinsley JS (2004). Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin Proc* 2004; 79:992-1000.
  9. Krinsley JS (2006). Glycemic control, diabetic status, and mortality in a heterogenous population of critically ill patients before and during the era of intensive glycemic management: six and one-half years experience at a university-affiliated community hospital. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 18:317-325.