

# Insulininfusjon til pasienter med akutt kritisk sykdom

## Sammendrag

**Bakgrunn.** Det har lenge vært kjent at glukosenivået stiger ved stress, akutt sykdom og i forbindelse med kirurgiske inngrep. Hyperglykemi ved hospitalisering er assosiert med økt dødelighet, uavhengig av om pasienten har diabetes eller ikke. Det har i de senere år kommet flere randomiserte studier der man har undersøkt dødelighet og sykkelighet etter insulininfusjon for å senke glukosenivået hos akutt kritisk syke.

**Materiale og metode.** Dette er en gjennomgang basert på kjente artikler, litteratursøk i Medline, referanser i nøkkelartikler samt klinisk erfaring.

**Resultater.** Det ser ut som senkning av glukosenivået til normoglykemiske verdier er nyttig behandling av kritisk syke innlagt i sykehus. Effekten på dødelighet og sykkelighet er best dokumentert hos hjerteinfarkt- og intensivpasienter. Vi mener intravenøs insulininfusjon som behandling alltid bør vurderes når plasma-glukosenivået er over 8 mmol/l. Endelig behandlingsmål for glukosenivå diskuteres, og vi foreslår plasma-glukose på 4–6 mmol/l som behandlingsmål. Protokoller for insulininfusjon ved forskjellige nivåer av plasma-glukose bør benyttes. Det er etter vår erfaring liten risiko for alvorlig hypoglykemi, men systematisk monitorering av plasma-glukosenivå er viktig.

**Fortolkning.** Insulinbehandling er rimelig, og potensialet for bedre behandlingsresultater hos akutt kritisk syke pasienter er stort. Det er derfor sannsynlig at vi bør være mer aktive i behandlingen av hyperglykemi hos innlagte pasienter med akutt sykdom enn tidligere.

Oppgitte interessekonflikter:  
Se til slutt i artikkelen

**Svein Skeie**

sksv@sus.no  
Endokrinologisk seksjon  
Medisinsk klinikk

**Eldar Søreide**

Anestesi- og intensivavdelingen  
Akuttklinikken

**John Cooper**

Endokrinologisk seksjon  
Medisinsk klinikk

Stavanger universitetssjukehus  
Postboks 8100  
4068 Stavanger

I situasjoner med akutt sykdom blir det ekstra vanskelig å styre et forhøyet glukosenivå, en erfaring som alle med diabetes er godt kjent med. Det kan se ut som om glukosenivået kan ha større betydning for behandlingsresultatet i akutsituasjoner enn det som tidligere har vært kjent – uavhengig av om pasienten i utgangspunktet har diabetes eller ikke.

Denne artikkelen er en gjennomgang av nyere kunnskap om insulinbehandling i situasjoner hvor pasienten er akutt kritisk syk, med vekt på behandling i sykehus. Det patofysiologiske grunnlag for behandlingseffekt skisseres kort.

## Materiale og metode

Fire fra før kjente artikler og deres referanser ble benyttet som utgangspunkt for artikkelen (1–4). I tillegg ble det gjort et ikke-systematisk litteratursøk i Medline etter engelskspråklige artikler publisert i perioden 1960–31.8. 2006. De mest relevante artikler ut fra forfatterens skjønnsmessig vurdering ble tatt med. Egne kliniske erfaringer og rutiner bidrar til grunnlaget for gjennomgangen.

## Fysiologi og patofysiologi

Glukosenivået stiger som respons på akutt sykdom. Dette skyldes den stressrelaterte endokrine aktivering som fører til økt glukoseproduksjon og økt insulinresistens. Det er vist at hyperglykemi under hospitalisering er assosiert med økt dødelighet, uavhengig av om pasienten har diabetes eller ikke (5–10). Det er økende interesse for effekten av både hyperglykemi og insulin på inflammatoriske variabler, immunfunksjon, trombosedanning og endotelfunksjon og den mulige sammenhengen med klinisk behandlingsresultat (1, 11). Figur 1 viser sterkt forenklet denne sammenhengen.

## Kliniske studier

Det er over 40 år siden man første gang forsøkte infusjon av glukose, insulin og kalium (GIK) ved akutt myokardinfarkt (12). I 1995 ble den første DIGAMI-studien publisert (Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) (13). I denne ble pasienter med diabetes randomisert til infusjon av insulin 80 IE i 1 000 ml glukose, administrert så snart som mulig etter hospitalisering og i 48 timer etterpå, eller til det som var standardbehandling ved forhøyet plasma-glukosenivå. De som fikk infusjon, fortsatte med subkutan insulinbehandling i minst tre måneder. Plasma-glukosenivået i intervensjonsgruppen og i kontrollgruppen var etter 24 timer henholdsvis 9,6 mmol/l og 11,7 mmol/l. Det var ingen signifikant forskjell i dødelighet etter tre måneder (det forhåndsdefinerte endepunktet), men dødelighetsrisikoen i intervensjonsgruppen var redusert med 29 % i forhold til kontrollgruppen (26 % i infusjonsgruppen mot 19 % i kontrollgruppen,  $p = 0,03$ ) etter ett år.

Ved flere sentre endret man den kliniske praksis på bakgrunn av disse resultatene. Det var uklart om ettårsresultatet skyldtes effekten av glukose-insulin-infusjonen eller bedre blodsukkerkontroll i dagene og månedene etter infarkt. Dette var bakgrunnen for gjennomføringen av DIGAMI-2-studien (2), der pasientene ble randomisert i tre grupper (og der førsteforfatter har deltatt). Gruppe 1 fikk glukose-insulin-infusjon i 24 timer etterfulgt av subkutan insulinbehandling til studieslutt med målsetting fastende glukose på 5–7 mmol/l. Gruppe 2 fikk glukose-insulin-infusjon som gruppe 1, men deretter vanlig diabetesbehandling. Gruppe 3 fikk standardbehandling ut fra både infarkt og diabetes sykdommen. I DIGAMI-2-studien var det imidlertid ingen forskjell i dødelighet mellom de tre gruppene.

## Hovedbudskap

- Forhøyet plasma-glukosenivå hos akutt syke er assosiert med økt dødelighet og økt sykkelighet
- Intravenøs insulinbehandling er vist å ha effekt på både overlevelse og sykkelighet
- Glukosenivået må monitoreres, og behandlingsmålet bør være et plasma-glukosenivå på 4–6 mmol/l

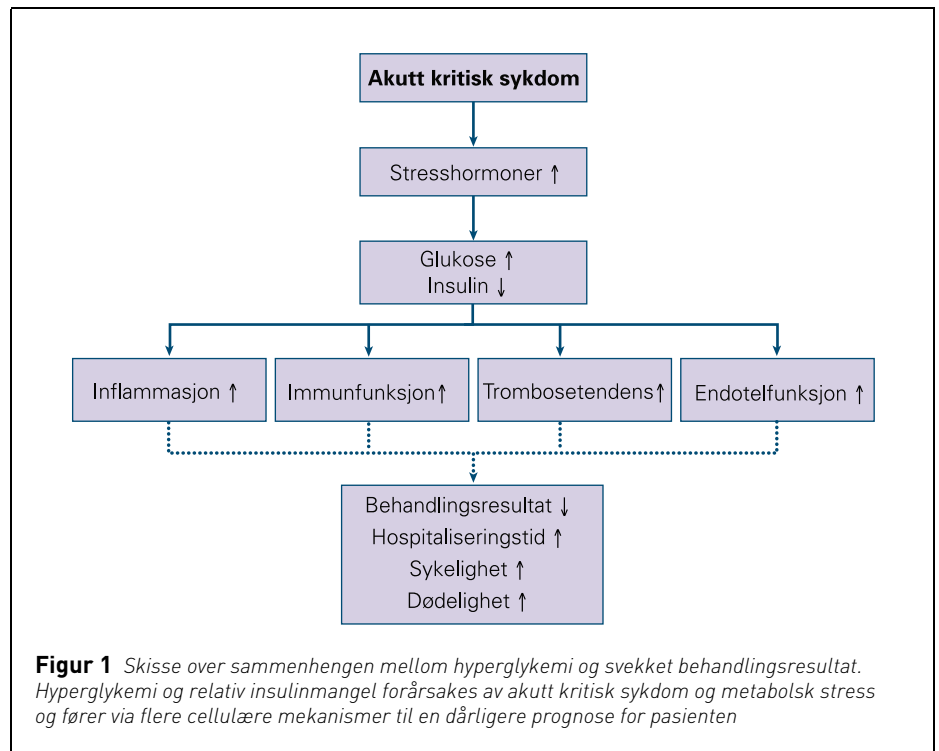
Kirurgiske intensivpasienter er studert av Van den Berghe og medarbeidere (3). Denne studien har vakt mye og berettiget oppmerksomhet. Pasientene (hovedsakelig i postoperativt stadium etter hjertekirurgi) ble randomisert til henholdsvis intensiv insulininfusjon eller ikke. Intervensjonsgruppen hadde gjennomsnittlig glukosenivå (arterielt) på 5,7 mmol/l, mot 8,5 mmol/l i kontrollgruppen. Alle pasientene fikk rutinemessig 200–300 mg glukose intravenøst ved innleggelse og ernæringsterapi etter behov fra neste dag. Det var en reduksjon i sykehusedødelighet på 34 % i intervensjonsgruppen (dødeligheten var 10,9 % i kontrollgruppen og 7,2 % i intervensjonsgruppen), i tillegg var det signifikant effekt på lengde på opphold i intensivavdelingen, sepsis, akutt nyrsvikt, polyneuropati og behov for blodtransfusjoner.

Samme forskningsgruppe har også undersøkt 1 200 medisinske intensivpasienter (14). Her ble det benyttet tilsvarende randomisering til insulininfusjon eller konvensjonell behandling som i kirurgistudien, med blodglukosenivå på 4,4–6,1 mmol/l (arterielt blod) som målsetting i behandlingsgruppen. Pasienter som man antok ville behøve minst tre dagers intensivbehandling kunne inkluderes. Resultatene ble presentert med både «intention-to-treat»-analyse og med analyse av de pasienter som faktisk ble intensivbehandlet i mer enn tre dager. 16,9 % av de inkluderte hadde kjent diabetes. Intensiv insulinbehandling medførte en signifikant reduksjon i sykkelighet, men ikke i dødelighet når alle pasienter ble inkludert i analysen. Både risikoen for død og risikoen for sykdom ble signifikant redusert når analysene var begrenset til de pasienter som faktisk fikk mer enn tre dagers intensivbehandling.

Mehta og medarbeidere (15) viste i en stor randomisert multisenterstudie (20 000 pasienter, 18 % med diabetes) at glukose-insulin-kalium-infusjon ved akutt ST-elevasjonsinfarkt ikke hadde effekt på dødelighet, hjertestans og kardiogent sjokk. I denne studien var det ikke satt behandlingsmål, og seks timer etter behandlingsstart hadde serum-glukosenivået i intervensjonsgruppen steget fra 9 mmol/l til 10,4 mmol/l, mens det falt i kontrollgruppen. Resultatene fra denne undersøkelsen tyder på at glukose-insulin-kalium-infusjon ikke har noen plass i behandlingen av pasienter med akutt hjerteinfarkt dersom man ikke oppnår normalisering av blodsukkeret.

I en nyere dansk studie (4) ble 271 medisinske og kirurgiske pasienter (ikke hjertekirurgi) randomisert etter samme protokoll som i Van den Berghe studier. Man fant en ikke-signifikant reduksjon i dødelighet – fra 14,8 % til 11,8 %. I studien var pasientmaterialet blandet, og studien var designet for å kunne vise en 50 % relativ reduksjon i dødelighet.

I DIGAMI-2-studien klarte man ikke å vise effekt av insulininfusjon etter 24 timer (plasma-glukose 9,1 mmol/l versus 10,0



**Figur 1** Skisse over sammenhengen mellom hyperglykemi og svekket behandlingsresultat. Hyperglykemi og relativ insulinmangel forårsakes av akutt kritisk sykdom og metabolsk stress og fører via flere cellulære mekanismer til en dårligere prognose for pasienten

mmol/l), og glukosenivået ved inklusjon var betydelig lavere enn i DIGAMI-1-studien (15,5 mmol/l versus 12,8 mmol/l). Målsettingen om oppfølging med fastende plasma-glukose på 5–7 mmol/l i intervensjonsgruppen ble ikke nådd – faktisk var glukosekontrollen lik i de tre gruppene, med gjennomsnittlig plasma-glukose på 8,5 mmol/l. Videre var rekrutteringen svak, bare halvparten av det planlagte antall pasienter ble inkludert, og inklusjonen tok også betydelig lengre tid enn forutsatt. DIGAMI-2-resultatene viste imidlertid ved logistisk regresjon at nivået av hyperglykemi ved akutt myokardinfarkt er uavhengig assosiert med dårligere prognose. Vår tolking blir at DIGAMI-1-resultatene står for seg selv, men DIGAMI-2-studien kunne ikke bekrefte disse eller fortelle noe om hvilken del av intervensjonen som var viktigst.

I Van den Berghe og medarbeideres studier ble det gitt mer glukose intravenøst de første 24 timene enn i de andre studiene, derfor måtte denne tilførselen balanseres med mer insulin. Van den Berghe og medarbeidere mener i en senere post hoc-analyse av sitt materiale (3) at det i første rekke er metabolsk kontroll (arterielt glukosenivå på 5,7 mmol/l) som kan relateres til det resultatet som ble oppnådd (16). Det kan dermed se ut som den direkte farmakologiske effekten av insulin ikke er så sentral. Muligheten for å oppnå effekter gjennom å senke glukosenivået med andre midler enn insulin vil dermed også være til stede.

I sin andre store studie fant Van den Berghe og medarbeidere at det var vanskelig å forutsi hvilke pasienter som ville trenge mer enn tre dagers intensivbehandling (14). Forfatterne stiller spørsmål ved om alle me-

disinske intensivpasienter med hyperglykemi bør få behandling med insulin. De mener at det bør gjennomføres forskning som kan identifisere subgrupper der dette har effekt. I en ledsagende redaksjonell kommentar (17) foreslås det en noe mindre aggressiv protokoll hvor man de første tre dagene legger ambisjonsnivået for arteriell glukose på 8,3 mmol/l og etter tre dager (hvis pasienten fortsatt er under intensivbehandling) innfører samme regime som i studien. Denne studien kunne dermed ikke helt bekrefte de resultatene man oppnådde hos kirurgiske pasienter, men designen var betydelig mer komplisert, pasientgruppen mindre ensartet og tolkingen dermed også vanskeligere.

I en metaanalyse har man evaluert mer enn 30 randomiserte, kontrollerte studier av insulineterapi hos kritisk syke (18). Det er gjort flest studier i forbindelse med akutt myokardinfarkt. Ingen effekt oppnås ved administrasjon av insulin uten samtidig vurdering av glukosenivå. I de fleste av de eldre studiene brukte man glukose-insulin-kalium-infusjon, og det var ikke definert glukosenivå som behandlingsmål. Det kan i denne analysen se ut som det er best effekt hos pasienter med diabetes, med en signifikant redusert dødelighet (relativ risiko for død, RR = 0,73; 95 % KI 0,58–0,90). I studier der man ekskluderte personer med diabetes var det ingen effekt. Den siste studien til Van den Berghe og medarbeidere (14) og Mehta og medarbeidere (15) er ikke inkludert i denne metaanalysen.

De refererte studier tyder på at begrenning av de toksiske effektene av hyperglykemi er den effektive delen av intensiv insulinbehandling. En større metaanalyse av 35 randomiserte kliniske studier bekrefter også

at insulinbehandling av kritisk syke hospitaliserte personer virker gunstig inn på dødeligheten på kort sikt (18). Det gjenstår imidlertid mye forskning før man kan si mer nøyaktig hvordan effektene formidles på cellulært nivå og hvilken betydning andre forhold kan ha i forbindelse med behandling av hyperglykemi ved akutt sykdom, herunder ernæringsstatus og sykdommens alvorlighetsgrad.

*Hvilke pasienter skal ha insulin intravenøst?*  
 For pasienter med diabetes innlagt for større kirurgisk inngrep, betydelig traume eller med akutt myokardinfarkt er det dokumentert effekt av insulininfusjon. Når det gjelder generelle medisinske intensivpasienter er bildet mindre tydelig, men for pasienter med behov for intensivbehandling i mer enn tre dager synes insulininfusjon å ha en gunstig effekt av på dødeligheten. Det synes nærliggende å tenke at resultatene fra de publiserte studier også vil kunne overføres til andre pasientgrupper med forhøyet plasma-glukose. Det begrunnes særlig med de fysiologiske og patofysiologiske endringer som ses ved akutt sykdom. Vi vil derfor anbefale at de fleste kritisk syke og akutt syke hospitaliserte pasienter med hyperglykemi får senket glukosenivået med insulininfusjon dersom det er praktisk mulig.

Ved intensivavdelingen ved Stavanger universitetssjuehus brukes arterielt eller kapillært glukosenivå på 8 mmol/l som grense for når man skal starte infusjon. Behandlingsgrensen bør legges på et nivå som praktisk lar seg håndtere lokalt.

*Hvilket glukosenivå skal være målsettingen?*

I de refererte DIGAMI-studiene var målsettingen ved glukoseinfusjonen et plasma-glukosenivå på 7–10 mmol/l (2, 13), mens i studiene til Van den Berghe og medarbeidere (3, 14) var målet 4,5–6,1 mmol/l glukose i arterielt blod. De inkluderte også ikke-diabetikere, og effekten av intervensjonen var til stede også hos disse. Dersom man starter insulininfusjon for å behandle hyperglykemi, synes vi det er logisk å tilstrebe fysiologisk normalisering av plasma-glukose, dvs. et blodsukkernivå på 4–6 mmol/l. American Diabetes Association (ADA) har antydnet 7 mmol/l som behandlingsmål etter litteraturgjennomgang og vurdering av forskjellige akutte sykdomstilstander (1). Uten definerte behandlingsmål er det usannsynlig at man vil oppnå behandlingseffekt (18).

*Hvordan administrere insulininfusjoner?*

Skal insulininfusjon brukes, må også glukosenivået kunne måles jevnlig. Vi må i dag forutsette at plasma-glukose kan måles ved alle sykehusavdelinger. I intensivavdelinger vil tett monitorering av glukosenivået være mulig og ønskelig, vanligst ved bruk av instrumenter som også måler blodgasser (arterielt blod) eller ved bruk av glukoseinstrument fra Hemocue (kapillær måling som gir plasmaverdier). I Van den Berghe og medarbeideres studier fra Belgia ble glukosenivået målt hver 1.–4. time, med fallende frekvens etter hvert som glukosenivået ble stabilisert (3) – første måling en time etter oppstart, deretter hver 1.–2. time, avhengig av stabi-

liteten. Ved stabilt nivå kan måling hver fjerde time anbefales. I den belgiske studien ble insulin gitt i pumpe med 50 IE Actrapid i 50 ml NaCl. Denne blandingen er konsentrert og velegnet for intensivavdelinger med høy personalfaktor og godt utstyr. I DIGAMI-studiene ble insulin gitt som 80 IE i 1 000 ml glukose 5%. Ved Stavanger universitetssjuehus har vi ved intensivavdelingen brukt en konsentrert infusjon med 1 IE insulin per milliliter i glukose (fig 2). Vi har god praktisk erfaring med denne infusjonsprotokollen. Prosedyren oppfattes som trygg, og den administreres i hovedsak av sykepleier.

*Hva med risiko for hypoglykemi?*

I Van den Berghe og medarbeideres studie (3) ble 5,5% av pasientene hypoglykemiske (definert som plasma-glukose < 40 mg/dl = 2,2 mmol/l). Forfatterne sier at alle disse episodene var av kort varighet og at 90% inntraff etter at stabilt plasma-glukosenivå på 4,4–6 mmol/l var oppnådd (16). Ingen alvorlige eller permanente hendelser kom som konsekvenser av hypoglykemi. I DIGAMI-2 fikk omtrent 11% av pasientene i intervensjonsgruppen hypoglykemi med glukosenivå < 3 mmol/l, med eller uten symptomer. Heller ikke i denne studien var det alvorlige hendelser som følge av dette. Van den Berghe og medarbeidere fant i sin siste studie (14) at hypoglykemi var assosiert med økt risiko for død. Dette har ført til en del debatt. Forfatterne mener dette er misforstått og at effekten følger særlig syke pasienter som pga. lever- og nyresvikt hadde høyere dødelighet og svekket respons mot hypoglykemiske episoder (19). Hypoglykemi i forbindelse med insulininfusjon fører svært sjelden til alvorlig skade, men mulig sammenheng er ikke helt avklart. Pasientene bør derfor monitoreres systematisk (4). Hos særlig syke eller sederte pasienter er det redusert respons på hypoglykemi, og disse bør monitoreres deretter. Vår erfaring er at risikoen for alvorlig hypoglykemi hos intensivpasienter ved bruk av vår insulinprotokoll er liten, og at dette derfor ikke bør hindre behandlingen om den ellers er indisert.

Faren for hypoglykemi er et forhold som gjør det vanskelig å gjennomføre intravenøs insulinbehandling hos de mange akutt syke pasienter i ordinære sengeposter som har et plasma-glukosenivå på over 8 mmol/l.

**Konklusjon**

Hyperglykemi er assosiert med et dårlig behandlingsresultat for kritisk syke hospitaliserte pasienter, enten vedkommende har diabetes eller ikke. Det er derfor sannsynlig at vi i fremtiden må være mer aktive i behandlingen av hyperglykemi ved akutte tilstander. Basert på nåværende kunnskap er det rimelig å anbefale rask og aggressiv kontroll av glukosenivået hos pasienter i hjerteovervåkings- og intensivavdelinger. Målsetting når det gjelder glukosenivå

Hurtigvirkende insulin (Velosulin eller Actrapid) 50 IE blandes opp i 49,5 ml glukose 5%. Denne blandingen gir 1 IE insulin/ml.

Det anbefales å starte insulinbehandling ved et blodsukkernivå på over 8,0 mmol/l. Behandlingen forordnes av lege. Hos intensivpasienter er målsettingen å holde glukosenivået mellom 4,0 mmol/l og 6,0 mmol/l. Blodsukkernivået reguleres etter følgende veiledende tabell.

Infusjonshastighet i forhold til glukosemålinger:

DAG kl 0800–2200		NATT kl 2200–0800	
Blodsukker (mmol/l)	Infusjon (ml/t)	Blodsukker (mmol/l)	Infusjon (ml/t)
< 4	0	< 4	0
4-7	1,0	4-7	0,5
7-10	1,5	7-10	1,0
10-13	2,0	10-13	1,5
13-18	3,0	13-18	2,0
> 18	4,0	> 18	3,0

Glukosenivået må måles 30 minutter etter dosejustering, og hver time inntil det er stabilt (tre målinger innenfor 4-6 mmol/l), deretter gradvis sjeldnere, men alltid minst hver 4. time. Andre drypp som NaCl, Ringer, Glukose, TPN kan gå parallelt. Når pasienten får insulin intravenøst, har insulinet en halveringstid på ca. 5 minutter. Dryppet må derfor bare stoppes i kort tid, maks. 30 minutter. Når man går over til å gi insulin subkutan, må man derfor fortsette med insulin intravenøst i 30 minutter etter at subkutan insulin er satt.

**Figur 2** Skjema for insulin-glukose-infusjon slik det benyttes ved intensivavdelingen ved Stavanger universitetssjuehus

(målt i plasma eller arterielt/kapillært) er ikke endelig avklart. Etter vårt syn er det logisk å senke plasma-glukosenivået til intervallet 4–6 mmol/l når man starter slik behandling. Risikoen for alvorlig hypoglykemi synes å være liten om man monitorerer systematisk. Bruk av insulininfusjoner er godt evaluert. Det finnes flere infusjonsprotokoller som kan benyttes.

**Oppgitte interessekonflikter:** Svein Skeie og John Cooper har fått reisestøtte og honorar for foredrag fra alle insulinleverandører i Norge (Novo Nordisk, Eli Lilly og Sanofi Aventis). Eldar Søreide har ingen oppgitte interessekonflikter.

#### Litteratur

- Clement S, Braithwaite SS, Magee MF et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care* 2004; 27: 553–91.
- Malmberg K, Ryden L, Wedel H et al. 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* 2005; 26: 650–61.
- 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.
- Toft P, Jorgensen HS, Toennesen E et al. Intensive insulin therapy to non-cardiac ICU patients: a prospective study. *Eur J Anaesthesiol* 2006; 23: 705–9.
- Bolk J, van der Ploeg T, Cornel JH et al. Impaired glucose metabolism predicts mortality after a myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2001; 79: 207–14.
- Capes SE, Hunt D, Malmberg K et al. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000; 355: 773–8.
- Gray CS, Taylor R, French JM et al. The prognostic value of stress hyperglycaemia and previously unrecognized diabetes in acute stroke. *Diabet Med* 1987; 4: 237–40.
- Digman C, Borto D, Nasraway SA jr. Hyperglycemia in the critically ill. *Nutr Clin Care* 2005; 8: 93–101.
- Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N et al. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 978–82.
- Kosiborod M, Rathore SS, Inzucchi SE et al. Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction: implications for patients with and without recognized diabetes. *Circulation* 2005; 111: 3078–86.
- Krinsley JS. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 992–1000.
- Sodi-Pallares D, Testelli MR, Fishleder BL et al. Effects of an intravenous infusion of a potassium-glucose-insulin solution on the electrocardiographic signs of myocardial infarction. A preliminary clinical report. *Am J Cardiol* 1962; 9: 166–81.
- Malmberg K, Ryden L, Efendic S et al. 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* 1995; 26: 57–65.
- Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006; 354: 449–61.
- Mehta SR, Yusuf S, Diaz R et al. Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the CREATE-ECLA randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293: 437–46.
- 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.
- Malhotra A. Intensive insulin in intensive care. *N Engl J Med* 2006; 354: 516–8.
- Pittas AG, Siegel RD, Lau J. Insulin therapy for critically ill hospitalized patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2005–11.
- Hammer L, Dessertaine G, Timsit JF. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006; 354: 2069–71; author reply 2069–71.

*Manuskriptet ble mottatt 29.1. 2007 og godkjent 25.6. 2007. Medisinsk redaktør Åslaug Helland.*