



Original/Síndrome metabólico

Comportamiento de cifras de glucemia con la administración de los micronutrientes vitamina D₃ y calcio en pacientes no diabéticos con hiperglucemia en una unidad de cuidado intensivo de adultos

Elsy Victoria Rueda Páez¹, Esperanza Moncada Parada², Jairo Figueroa Melgarejo³
y Ana Airé Ascencio Higuera⁴

¹Grupo de Investigación en Salud Humana. Universidad de Pamplona. ²Área de Nutrición. Hospital Universitario Erasmo Meóz. ³Unidad de Cuidado Intensivo Adulto 2. Hospital Universitario Erasmo Meóz. ⁴Nutricionista-Dietista en Formación Universidad de Pamplona. Colombia.

Resumen

La hiperglucemia sin antecedentes previos de diabetes mellitus (DM) se observa en un alto porcentaje en pacientes de unidades de cuidado intensivo (UCI).

Objetivo: Determinar el comportamiento de cifras de glucemia en pacientes no diabéticos con hiperglucemia mediante la administración de 2 micronutrientes.

Metodología: se realizó un ensayo clínico a 32 pacientes, 16 en el grupo a intervenir y 16 en el grupo control. Al grupo intervenido se le administró desde su ingreso los micronutrientes vitamina D₃ en dosis de 1.000 unidades internacionales (UI) y calcio en dosis de 1.000 mg cada 24 horas por un periodo de 72 horas.

Resultados: no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la glucemia de ingreso entre los grupos intervenidos y control (152,6 y 153,3 mg/dl respectivamente ($p=0,922$), sin embargo a las 72 horas el comportamiento de las glucemias disminuyó significativamente en el grupo intervenido comparado con el grupo control (98,41 y 141,66 mg/dl respectivamente $p < 0,000$). Así mismo, se evidenció que la intervención con vitamina D₃ y Calcio redujo el riesgo (47%) de desarrollo del evento indeseado (glucemia > 100 mg/dl), mostrando que se deben tratar 2,29 pacientes para disminuir el evento indeseable (NNT).

Conclusión: la utilización de los micronutrientes analizados en pacientes críticos sin diagnóstico previo de diabetes requiere de más investigaciones que contemplen las limitaciones aquí planteadas. Dada la poca literatura encontrada de estudios similares, esta investigación proporcionaría otra alternativa en la disminución de la hiperglucemia de éstos pacientes.

(Nutr Hosp. 2015;31:2103-2108)

DOI:10.3305/nh.2015.31.5.8526

Palabras clave: Hiperglucemia de estrés. Vitamina D₃, Calcio.

Correspondencia: Elsy Victoria Rueda Páez.
Departamento de Nutrición y Dietética.
Grupo de Investigación en Salud Humana.
Universidad de Pamplona.
Pamplona Norte de Santander.
E-mail: elsyrueda@unipamplona.edu.co

Recibido: 12-XII-2014.
Aceptado: 20-I-2015.

BEHAVIOR OF BLOOD GLUCOSE LEVEL WITH THE ADMINISTRATION OF MICRONUTRIENTS VITAMIN D₃ AND CALCIUM IN NONDIABETIC PATIENTS WITH HYPERGLYCEMIA IN ADULT INTENSIVE CARE UNIT

Abstract

Hyperglycemia without previous history of diabetes mellitus (DM) is observed in a high percentage of patients in intensive care units (ICU).

Objective: To determine the behavior of glycemia in nondiabetic patients with hyperglycemia by administering two micronutrients.

Methods: A clinical trial was conducted in 32 patients, 16 in the intervention group and 16 in the control group. To the intervention group was given, since the admission, the micronutrients vitamin D₃ in doses of 1.000 international units (IU) and calcium in doses 1.000 mg every 24 hours, for a period of 72 hours.

Results: No significant differences were observed in blood glucose income between the intervention and control groups (152,6 and 153,3 mg / dl, respectively $p = 0,922$), but after 72 hours the behavior of the glycemia decreased significantly in the intervention group compared to the control group (98,41 and 141,6 mg / dl respectively $p < 0,000$). It was also demonstrated that intervention with vitamin D₃ and calcium reduced (47%) the risk of developing the undesirable event (glucose > 100 mg/dl), showing that 2,29 patients should be treated to decrease an undesirable event (NNT).

Conclusion: The use of the analyzed micronutrients in critically ill patients with no previous diagnosis of diabetes requires more research that addresses the limitations posed here. Due to the limited literature found about similar studies, this investigation would provide another alternative for reducing hyperglycemia in these patients.

(Nutr Hosp. 2015;31:2103-2108)

DOI:10.3305/nh.2015.31.5.8526

Key words: Stress hyperglycemia. Vitamin D₃, Calcium.

Introducción

La hiperglucemia de estrés es muy común y ocasiona altos costos de salud en el cuidado de pacientes hospitalizados, ésta es definida como valores de glucemia superiores a 140 mg/dl, sin presentar historia previa en la admisión de DM estando presente en el 40% de los pacientes en estado crítico y en un 80% en pacientes después de ser sometidos a cirugía cardíaca. El riesgo de complicaciones hospitalarias relacionadas con la severidad de la hiperglucemia se observa en mayor proporción en pacientes sin diabetes al ingreso que en aquellos quienes ya están diagnosticados previamente¹ En pacientes en estado crítico en UCI se asocia con mayor riesgo de morbilidad y mortalidad².

La elevación de la glucosa sanguínea en ausencia de DM está asociada con varios tipos de eventos tales como quemaduras, trauma, infarto del miocardio, y sépsis, ésta es conocida como hiperglucemia de estrés³ la que a su vez induce resistencia a la insulina⁴; la hipoglucemia es una complicación que se puede observar en pacientes a quienes se les controla la cifra de glucemia. A este respecto Bilotta et al observaron en su estudio que los pacientes que desarrollaron hipoglucemia tuvieron mayor riesgo de mortalidad comparados con los pacientes que no presentaban ésta condición⁵. Estudios in vivo e invitro, han proporcionado fuerte evidencia de que la vitamina D juega un papel importante en el mantenimiento de la tolerancia a la glucosa a través de efectos en la secreción y sensibilidad a la insulina⁶. A éste respecto, Moreira et al refieren que la deficiencia de vitamina D está positivamente asociada con resistencia a la insulina y Diabetes Mellitus tipo 2, sin embargo recomiendan más estudios para entender ésta relación⁷. La Vitamina D posee varias acciones biológicas y moleculares aparte de su papel en la homeostasis del calcio, estudios experimentales muestran que la vitamina D modula la respuesta inmune y

la respuesta inflamatoria⁸ La secreción de insulina y la sensibilidad dependen de la concentración de calcio intracelular, y la vitamina D se ha encontrado que regula el flujo de calcio dentro de la célula⁹

Estudios de meta-análisis sugieren que la deficiencia de vitamina D tiene una asociación negativa en la sobrevida de los individuos; es decir, la suplementación puede disminuir la mortalidad en general¹⁰

Éste estudio pretende conocer el comportamiento de dos micronutrientes como la vitamina D₃ y el calcio en los niveles de glucemia de pacientes hiperglucémicos no diabéticos con eventos críticos, buscando una alternativa para éste grupo de población.

Material y métodos

La presente investigación corresponde a un ensayo clínico, ejecutado en la UCI adultos del hospital Erasmo Meóz de la Ciudad de Cúcuta, la cual fue aprobada por el comité de ética de la institución considerada como investigación con riesgo mínimo basada en la resolución 8430 del 4 de Octubre de 1993, por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud en Colombia, así como lo especificado en la declaración de Helsinki para investigación en humanos¹¹

Población

La población estuvo conformada por 139 pacientes que ingresaron a la UCI adultos en un período de 6 meses con diagnóstico médico principal de trauma (tiempo de ocurrencia del evento no mayor a 3 horas) o sépsis (diagnóstico médico establecido menor de 3 horas) que adicionalmente presentarían hiperglucemia (glucemia > de 100 mg/dl) sin antecedente de DM.

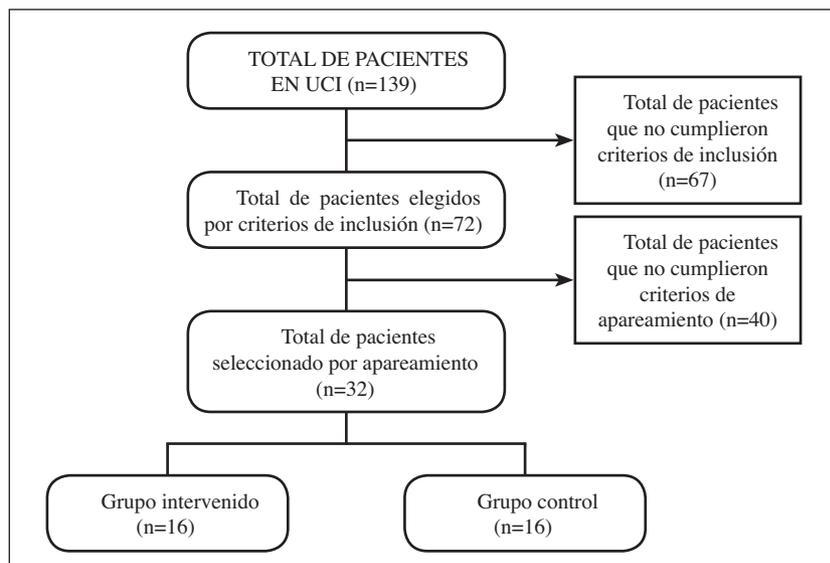


Fig. 1.—Conformación de los grupos en el ensayo clínico.

Muestra y conformación de los grupos

La muestra se obtuvo de la población seleccionada, la que a su vez cumplió con los siguientes criterios de inclusión: edad mayor de 18 años, glucemia menor a 180 mg/dl (por protocolo institucional no se les administraría insulina), cifras de calcio sérico menor de 10,5 mg/dl, cifras de fósforo sérico menor de 4,5 mg/dl, autorización por parte de sus familiares mediante un consentimiento informado para la participación en el estudio, pacientes sin diagnóstico previo de hipoglucemia, pacientes en manejo médico sin el uso de corticosteroides durante el tiempo de estudio, quedando la muestra conformada por un total de 72 pacientes.

Una vez ingresado el individuo al grupo de intervención se realizó la selección del grupo control mediante el apareamiento de los pacientes con unos factores pronósticos similares a su homólogo del grupo de intervención (edad, género, cifra de glucemia de ingreso y grado de catabolismo) reduciendo el número total de pacientes a 32 (16 en el grupo Intervenido y 16 en el grupo control).

El primer paciente en ser ingresado era nominado como el paciente a intervenir. El emparejamiento (paciente control) se buscaba durante o posterior a la estancia hospitalaria del primero. Si durante los 6 meses no se lograba el apareamiento, el intervenido, a pesar de cumplir con los criterios de inclusión, no era tenido en cuenta para el desarrollo del estudio.

Intervención

Con formulación del médico de turno de la UCI, se administraron los 2 micronutrientes a los pacientes del grupo intervenido desde su ingreso al estudio, registrando la hora para posteriormente seguir suministrándolos cada 24 horas. Cada paciente fue monitoreado por un total de 72 horas; la cantidad de micronutrientes administrados fue de 1000 UI de Vitamina D₃ por vía oral y 1 vial de gluconato de calcio (1.000 mg de calcio), por vía endovenosa cada 24 horas. La totalidad de los micronutrientes utilizados en el periodo de estudio para cada paciente intervenido fue de 3.000 UI de vit D₃ y 3.000 mg de calcio. El grupo control se conformó por apareamiento con los pacientes que ingresaron al grupo intervenido y no se les administró ninguno de los 2 micronutrientes. Las glucemias obtenidas se denominaron como: glucemia de ingreso, glucemia a las 24 horas, glucemia a las 48 y, glucemia a las 72 horas, así mismo a todos los pacientes de los dos grupos estudiados se les suministró una cantidad de dextrosa endovenosa equivalente a 150 g/día de carbohidratos, que corresponde a la cantidad de éste macronutriente que se le administra a los pacientes en la UCI adultos por protocolo institucional. Adicional, cada uno de los pacientes fue valorado por la Nutricionista- Dietista de la institución utilizando un formato de Valoración Global Subjetiva (VGS) con el fin de evaluar su estado

nutricional. Durante el período de estudio los 16 pacientes que conformaron cada uno de los grupos continuaron con el seguimiento correspondiente y posterior análisis; no hubo pérdida de éstos en el proceso llevado a cabo.

A cada uno de los pacientes de los grupos analizados se le realizó los siguientes exámenes de laboratorio:

-Nitrógeno Ureico Urinario (NUU): Se determinó a través de la cifra urinaria de úrea en 24 horas, utilizando los reactivos de laboratorios Wiener por el método úrea uv cinética AA. El grado de catabolismo se determinó utilizando las cifras de NUU de acuerdo con los siguientes puntos de corte: < de 5 g/d (sin catabolismo), entre 5 y 10 g/d (catabolismo leve), entre 10 y 15 g/d (catabolismo moderado), > 15 g/d (catabolismo severo)¹².

-Glucemia: Ésta se realizó central, debido a que se ha reportado, que las glucemias capilares no son muy exactas dado que tienden a sobreestimar las cifras séricas en pacientes en estado crítico en unidad de cuidado intensivo^{13,14}. Para el análisis de las glucemias se utilizó glucemia enzimática AA líquida de laboratorios Wiener y un kit comercial basado en el mismo principio.

- Calcemia: Se determinó solo una vez y se utilizó el método colorimétrico directo utilizando Arsenazo III AA de laboratorios Wiener, procediendo de acuerdo con las condiciones del fabricante. El punto de corte para considerar el ingreso al estudio fue una cifra de calcio < de 10,5 mg/dl.

- Fosfatemia: Se realizó solo una vez, utilizando reactivos de fosfatemia de laboratorios Wiener. Se tomó como criterio de inclusión una cifra < a 4,5 mg/dl.

Análisis estadístico

Se realizó una exploración de las variables estudiadas con el fin de observar su comportamiento, posteriormente se llevó a cabo un análisis descriptivo, utilizando estadísticas T student para muestras independientes. Finalmente, se calculó el Riesgo Relativo (RR), la Reducción Relativa de Riesgo (RRA), Reducción Absoluta de Riesgo (RRA) y el Número Necesario a Tratar (NNT). Se utilizó el paquete estadístico Spss Versión 20.

Resultados

Los grupos de intervención (n=16) y de control (n=16), presentaron una edad promedio de 42,8 y 44,37 años (p=0,542), respectivamente. El promedio de NUU fue de 14,42 g/d para el grupo intervenido y 14,69 g/d para el grupo control (p=0,906). Adicionalmente, se obtuvo un grado de catabolismo moderado o severo en el 87,5% de los pacientes intervenidos y 81,25% de los pacientes control corroborando que los pacientes se encontraban en grado de catabolismo al-

tamente representativo, así mismo el diagnóstico predominante fue trauma ocurriendo en el 75% de éstos. La VGS mostró un estado nutricional clasificado como bien nutrido en el 68,75% de los pacientes en cada uno de los grupos; los demás datos se muestran en la tabla I.

Al comparar los promedios de glucemia al ingreso entre el grupo de intervención y el grupo control las cuales correspondieron a 152,61 y 153,30 mg/dl respectivamente, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,922$); sin embargo, para el tercer día el comportamiento de éstas en el grupo de intervención fue de 98,41 mg/dl y en el grupo control de 141,66 mg/dl, mostrando diferencias significativas ($p<0,000$). Los demás datos se muestran en la tabla II y figura 2.

La tabla III, muestra que la intervención con vitamina D₃ y Calcio reduce el riesgo de desarrollo del evento indeseado (mantener la glucemia por encima de 100 mg/dl) en un 47%, mostrando que se deben tratar 2,29 pacientes para disminuir un evento indeseable (NNT). Los demás datos se muestran en la tabla III.

Discusión

Este estudio analizó el comportamiento de los micronutrientes vitamina D₃ y el calcio sobre las cifras séricas de glucemia mediante un ensayo clínico en pacientes sin diagnóstico previo de diabetes, quienes presentaban hiperglucemia en una unidad de cuidado intensivo; dado que la hiperglucemia en pacientes en estado crítico es considerada que actúa como un predictor pronóstico y marcador de morbimortalidad y su control con insulina es un tema controvertido en la medicina intensiva¹⁵. El estado nutricional de los pacientes estudiados, correspondió a una población con más de la mitad de ellos clasificados según VGS como bien

nutridos, cifra que se encuentra en contraposición con lo encontrado por Fontes et al y Moriana et al quienes reportaron un 54% y 50% de malnutrición respectivamente en pacientes en estado crítico y hospitalizados respectivamente^{16,17}. La diferencia en nuestro estudio posiblemente obedece a la presencia de pacientes con eventos críticos recientes (máximo 3 horas) que por el corto periodo de tiempo no ha impactado aún en el estado nutricional. En lo relacionado con la vitamina D, algunos estudios han encontrado asociación entre la disminución en los niveles de ésta vitamina, con la intolerancia a la glucosa, la hiperinsulinemia y la diabetes tipo 2^{18,19}, aun cuando en ésta investigación no se midieron los niveles séricos de Vitamina D₃, se podría suponer que la intolerancia a la glucosa manifestada por la hiperglucemia de éstos pacientes respondiera a la administración de los 2 micronutrientes con los que se intervino el grupo, por la posible deficiencia de ésta vitamina como lo reportó Lee et al quien en un grupo de 42 pacientes en estado crítico encontró una alta deficiencia (55%) de vitamina D en la población estudiada²⁰. En lo relacionado con el calcio se ha reportado, que éste regularía la síntesis de insulina dentro de las células β pancreática así como su secreción siendo a su vez sus niveles séricos mediados por la vitamina D²¹. Las diferencias significativas encontradas entre la glucemia de ingreso y la glucemia a las 72 horas, con disminución de sus cifras en el grupo intervenido, se debe posiblemente a las dosis acumuladas que el paciente poseía de los micronutrientes administrados, lo que indicaría que a partir de 3.000 UI de vitamina D₃ y 3.000 mg de calcio se favorecería que el proceso de disminución de las cifras de glucemia suceda de un modo más rápido que en aquellos pacientes a los cuales éstos micronutrientes no se les administró. A éste respecto en un estudio realizado por Von Hurst et al. encontraron que en mujeres resistentes a la insulina, obesas, no diabéticas con deficiencia de vitamina D

TABLA I
Características de la Población estudiada

	<i>Grupo intervenido</i>		<i>Grupo Control</i>	
Sexo				
Femenino	5	31,25%	5	31,25%
Masculino	11	68,75%	11	68,85%
Grado de Catabolismo				
Leve	2	12,50%	3	18,75%
Moderado	8	50,00%	6	37,50%
Severo	6	37,50%	7	43,75%
Diagnóstico de los pacientes				
Trauma	12	75,00%	12	75,00%
Sépsis	4	25,00%	4	25,00%
Valoración Global Subjetiva				
Bien nutrido	11	68,75%	11	68,75%
Moderadamente malnutrido	1	6,25%	3	18,75%
Severamente malnutrido	4	25,00%	2	12,50%

TABLA II
Comparación glucemias por días, entre cada grupo

	Grupo intervenido		Grupo Control		Valor P
	Media	D.E.	Media	D.E.	
Glucemia de ingreso	152,61	21,02	153,30	21,17	0,922*
Glucemia 24 horas	134,58	18,79	141,25	26,07	0,413*
Glucemia 48 horas	114,52	26,50	143,28	25,39	0,006**
Glucemia 72 horas	98,41	19,82	141,66	27,42	<0,000*

*T student para muestras independientes. **Suma de rangos U Mann de Withney

quienes recibieron un tratamiento con 4.000 UI/día de vitamina D₃ por 6 meses con un total de 730.000 UI, mejoraron la resistencia a la insulina cuando las cifras séricas de dicha vitamina se normalizaron²², así mismo Moreira et al. reportaron que los suplementos de vitamina D mejoraron la sensibilidad a la insulina facilitando su exocitosis, mostrando un efecto en la disminución de las citoquinas inflamatorias que juegan un papel en la resistencia a la insulina y en la apoptosis de las células beta⁷, esta resistencia a la insulina es común⁴ en pacientes en estado crítico, característica que podría tener la población referida en la presente investigación aun cuando dicha variable no fue determinada, así mismo es frecuente la presencia de hiperglucemia de estrés manifestada en los pacientes objeto del estudio la cual también está reportada¹. Resultados de estudios clínicos controlados han planteado preguntas sobre la seguridad y la eficacia del control estricto de la glucosa (80 a 110 mg/dl) para mejorar el pronóstico clínico como disminución de complicaciones y mortalidad hospitalaria sin un aumento del riesgo de hipoglucemia grave^{23,24} a este respecto un meta-análisis realizado por Griesdale et al, permitió concluir que el tratamiento intensivo con insulina no parece tener

TABLA III
Medidas de asociación e impacto

	Grupo intervenido	
	Riesgo Relativo	Intervalo de Confianza 95%
Riesgo Relativo	0,53	0,32-0,88
Reducción Relativa del Riesgo	0,47	0,12-0,68
Reducción Absoluta del Riesgo	0,44	0,17-0,71
Número necesario a tratar	2,29	1,41-6,05

impacto positivo sobre la mortalidad del paciente crítico e incrementa de modo significativo la incidencia de hipoglucemia²⁵. De otra manera, Zoungas et al. Sugieren que hay un incremento en el riesgo de complicaciones hospitalarias y mortalidad en pacientes que experimentan severa hipoglucemia²⁶. En el actual estudio, debido a que la presencia de hipoglucemia no se observó en ninguno de los pacientes, se considera que podría favorecer el pronóstico de los mismos, pues en el estudio de Arabi et al. establecieron la ocurrencia

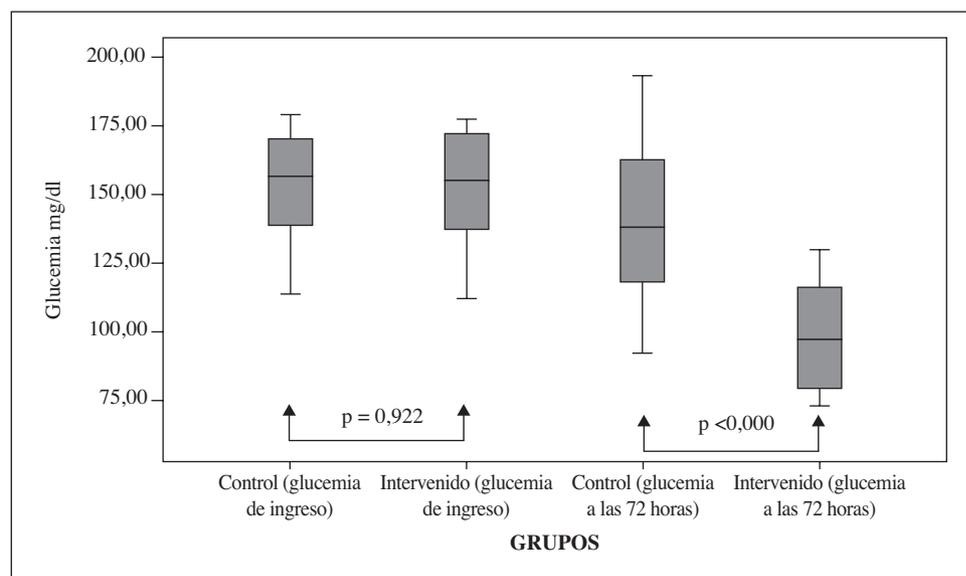


Fig. 2.-Comparación entre las glucemias de los grupos de intervención y control; el día de ingreso y a las 72 horas.

cia de hipoglucemia en el 16% de los 523 pacientes estudiados, considerándola como un factor de riesgo adicional producido por el tratamiento intensivo con insulina²⁷.

Conclusión

La utilización de los micronutrientes analizados en este estudio en pacientes críticos con hiperglucemia internados en una UCI adultos sin diagnóstico previo de diabetes, requiere de más investigaciones que contemplen las limitaciones aquí planteadas. Dada la poca literatura encontrada en estudios similares, la investigación elaborada proporcionaría otra alternativa para ser tomada en cuenta en la disminución de la hiperglucemia de estos pacientes.

Referencias

1. Farrokhi F, Smiley D, Umpierrez G E. Glycemic control in non-diabetic critically ill patients. *Best Practi & Res Clini Endocrinol Metab* 2011; 25 (5): 813–24.
2. Viana MV, Moraes RB, Fabbri AR, Santos MF, Gerchman F. Assessment and treatment of hyperglycemia in critically ill patients. *Rev Bras Ter Intensiva* 2014; 26(1):71-6.
3. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycaemia. *Lancet* 2009; 373 (9677):1798-807.
4. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French C. J, Hart G K, Taori G, Hegarty M, Bailey M. Hypoglycemia and Outcome in Critically Ill Patients. *Mayo Clin Proc* 2010; 85 (3), 217–24.
5. Bilotta F, Rosa G. Glycemia management in critical care patients. *World J Diabetes* 2012; 3 (7):130-4.
6. Liu E, Meigs J B, Pittas AG, McKeown NM, Economos CD, Booth S L, & Jacques PF. Plasma 25-Hydroxyvitamin D Is Associated with Markers of the Insulin Resistant Phenotype in Nondiabetic Adults. *J Nutr* 2009; 139(2): 329–34.
7. Moreira TS, Hamadeh MJ. The role of vitamin D deficiency in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *E Spen Eur E J Clin Nutr Metab* 2010; 5(4): e 155 – e 65.
8. Borges MC, Martini LA, Rogero MM. Current perspectives on vitamin D, immune system, and chronic diseases. *Nutrition* 2011; 27 (4): 399–404.
9. Meerza D, Naseem I, Ahmed J. Can Vitamin D be a potential treatment for Type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr* 2010; 4 (4): 245–8.
10. Reddy Vanga S, Good M, Howard PA, Vacek JL. Role of vitamin D in cardiovascular health. *Am J Cardiol* 2010;106 (6):798–805.
11. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. http://www.wma.net/s/policy/17-c_s.html (Consultado en Abril 9 de 2012).
12. Gómez A E. Nutrición Terapéutica del Adulto. 1ra ed. Bucaramanga (Colombia): Ediciones UIS; 2006 p. 73.
13. Holzinger U, Warsazwaka J, Kitzberger R, Herkener H, Metnitz PGH, Madl C et al. Impact of shock requiring norepinephrine on the accuracy and reliability of subcutaneous continuous glucose monitoring. *Intensive Care Med* 2009; 35 (8): 1383–9.
14. Fekih M, Hassen S, Ayed R, Gharbi H, Ben Sik Ali H, Marghli S, Elatrous S. Bedside capillary blood glucose measurements in critically ill patients: Influence of catecholamine therapy. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87(1): 87– 91.
15. Manzanares W, Aramendi I. Hiperglucemia de estrés y su control con insulina en el paciente crítico: evidencia actual. *Med Intensiva* 2010; 34(4):273–81.
16. Fontes D, Generoso S de V, Toulson M, Correia D. Subjective global assessment: A reliable nutritional assessment tool to predict outcomes in critically ill patients *Clin Nutr* 2014; 33(2): 291-5.
17. Moriana M, Civera M, Artero A, Real JT, Caro J, Ascaso JF et al. Validity of subjective global assessment as a screening method for hospital malnutrition. Prevalence of malnutrition in a tertiary hospital. *Endocrinol Nutr* 2014; 61 (4): 184-9.
18. Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med* 2008; 168(15):1629–37.
19. Michos ED, Reis JP, & Melamed ML. Vitamin D status and cardiovascular health: A 2009 update. *Open. Clin Chem J* 2010;3 (001):51–9. <http://bentham.org/open/tocchemj/open-access2.htm>.
20. Lee P, Eisman JA, Center JR. Vitamin D deficiency in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360(18):1912-4.
21. Palomer X, Gonzalez-Clemente JM, Blanco-Vaca F, Mauricio D: Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10(3):185–7.
22. Von Hurst PR, Stonehouse W, Coad J. Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient a randomised, placebo-controlled trial. *Br J Nutr* 2010; 103(4): 549–55.
23. NICE-SUGAR Study investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360(13): 1283-7.
24. Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S, Melot C , Annane D, Groeneveld J, et al. A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study. *Intensive Care Med* 2009; 35(10): 1738-48.
25. Griesdale D. E. G, de Souza R. J, Van Dam R. M, Heyland D. K, Cook D J, Malhotra A et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ* 2009; 180 (8), 821–7.
26. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, de Galan B, Li Q, Biostat M et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med* 2010; 363(15): 1410–8.
27. Arabi YM, Tamim HM, Rishu AH. Hypoglycemia with intensive insulin therapy in critically ill patients: Predisposing factors and association with mortality. *Crit Care Med* 2009; 37(9):2536–44.