

İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesinde Uygulanan Bir İnsülin İnfüzyon Tedavi Protokolünün Etkinliği

Efficacy of an Insulin Infusion Treatment Protocol Administered in a Medical Intensive Care Unit

Ramazan Coşkun, Kürşat Gündoğan, Muhammet Güven, Murat Sungur
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Özet

Amaç: Medikal Yoğun Bakım Ünitesinde uygulanan bir insülin infüzyon tedavi protokolünün etkinliğinin değerlendirilmesi.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışma bir Üniversite Hastanesi Medikal Yoğun Bakım Ünitesinde (YBÜ) yapıldı. Medikal YBÜ'nde 24 saatten fazla yatan ve insülin infüzyon tedavisi alan 145 hasta çalışmaya alındı. İnsülin infüzyonu esnasında yapılan ölçümler değerlendirmeye alındı. Bu hastalardan toplam 4205 adet ölçüm yapıldı. Hastalara yoğun bakım ünitesinde kendi belirlediğimiz protokol uygulandı. Bu protokolün amacı kan şekeri değerini 110-150 mg/dL arasında tutmaktır.

Bulgular: Hastaların kan şekeri ortalaması 178 ± 57 mg/dL idi. Takipler esnasında hedef kan şekeri değeri olan 110-150 mg/dL'ye ulaşan ölçüm oranı %26 idi. 110 mg/dL ve daha aşağı değerler için ölçüm oranı %7 idi. 150 mg/dL'den fazla çıkan ölçüm oranı ise %67 idi. Kan şekeri değeri 150 mg/dL'nin üzerinde çıkan ölçümler değerlendirildiğinde ise 150-200 mg/dL arası ölçüm oranı %35, 200-300 mg/dL arası ölçüm oranı %21, 300-400 mg/dL arası ölçüm oranı %3 ve 400 mg/dL'nin üzerinde çıkan ölçüm oranı %1 olarak tespit edildi. Hipoglisemi oranı %0.3 olarak tespit edildi.

Sonuç: Medikal YBÜ'nde uygulanan bu protokole göre kan şekeri ölçüm değerleri 150 mg/dL'nin üzerinde oldukça yüksek oranda bulunmuştur. Hipoglisemi yönünden güvenlidir. Protokol yeniden değerlendirilerek gerekli düzenlemeler yapılmalıdır. (Yoğun Bakım Derg 2012; 1: 9-12)

Anahtar sözcükler: Kan şekeri, yoğun bakım, insülin, hiperglisemi

Geliş Tarihi: 18.11.2011

Kabul Tarihi: 19.02.2012

Abstract

Aim: To evaluate the efficacy of insulin infusion treatment protocol in the Medical Intensive Care Unit.

Material and Methods: This study was performed in our Medical Intensive Care Unit (MICU) at an University Hospital. A total of 145 patients who were hospitalized longer than 24 hours in MICU and received insulin infusion treatment were included in the study. Glucose measurements during infusion were analyzed and 4205 measurements were performed. We developed a protocol which aimed to keep the plasma glucose level between 110-150 mg/dL.

Results: The mean plasma glucose level of the patients was 178 ± 57 mg/dL. The goal for a glucose level of 110-150 mg/dL was achieved in 26% of the patients. The rate for less than 110 mg/dL was 7%. Levels above 150 mg/dL were seen in 67%. Among levels higher than 150 mg/dL; levels between 150-200 mg/dL was 35%, levels between 200-300 mg/dL was 21%, levels between 300-400 mg/dL was 3% and levels higher than 400 mg/dL was 1%. The percentage of hypoglycemia was 0.3%.

Conclusion: Our protocol provided that plasma glucose levels higher than 150 mg/dL was found to be very frequent. It seems to be safe for hypoglycemia. The protocol should be revised after evaluation of these high glucose levels.

(Yoğun Bakım Derg 2012; 1: 9-12)

Key words: Plasma glucose, intensive care, insulin, hyperglycemia

Received: 18.11.2011

Accepted: 19.02.2012

Giriş

Hiperglisemi kritik hastalarda yaygındır ve bu hastalarda morbidite ve mortaliteyi artıran değiştirilebilir bir risk faktörüdür (1). Hiperglisemi sadece hastalığın şiddetini gösteren bir gösterge değil; aynı zamanda ciddi enfeksiyonlar, miyokardial infarktüs, polinöropati ve çoklu organ yetmezliği gibi hastanın kliniğini daha da kötüleştiren komplikasyonların riskini de artıran bir problemdir (2-4). On yıldan fazla bir süredir yoğun bakım ünitelerinde hipergliseminin optimal tedavisi ile ilgili çok fazla tartışma yapılmaktadır. Van den Berghe ve arkadaşları (2) 2001 yılında, cerrahi yoğun bakım ünitesinde tek merkezli, prospektif, randomize kontrollü bir çalışmada yoğun kan şekeri kontrolünün (80-110 mg/dL) faydalarını gösterdiler. Bu ilgi uyandıran sonuçtan sonra dünyadaki yoğun bakım ünitelerinde sıkı kan şekeri kontrolü için değişik insülin infüzyon protokolleri oluşturuldu (2). Yapılan çalışmalarda

yoğun bakımda tedavi gören hastalarda kan şekeri kontrolünün faydaları gösterildi (1, 5).

Kritik hastalarda optimum kan şekeri hedef değerleri net değildir. Bizim ünitimizde intravenöz insülin infüzyon protokolü 2009 yılında standardize edildi. Bu protokole göre hedef kan şekeri değeri 110-150 mg/dL olarak belirlendi.

Çalışmamızın amacı yoğun bakım ünitemizde uygulanan insülin infüzyon tedavi protokolünün kritik hastaların kan şekeri seviyeleri üzerine etkinliğinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntemler

Tanımlayıcı tipteki bu çalışma bir Üniversite Hastanesi Medikal Yoğun Bakım Ünitesinde (YBÜ) 1 Haziran 2010-1 Haziran 2011 tarihleri arasında yapıldı. Medikal YBÜ'si 18 yataklı sürekli yoğun bakım uzman-

larının ve dört adet iç hastalıkları araştırma görevlisinin çalıştığı üçüncü basamak bir yoğun bakım ünitesidir. Medikal YBÜ'nde 24 saatten fazla yatan ve insülin infüzyon tedavisi alan 145 hasta çalışmaya alındı. Hastaların yaş, cinsiyet ve yoğun bakıma yatış nedenleri kaydedildi. İnsülin infüzyonu esnasında yapılan ölçümler değerlendirmeye alındı. İnsülin infüzyonu almadığı zaman ki ölçümler çalışmaya alınmadı.

Hastalara Yoğun bakım ünitesinde kendi belirlediğimiz protokol uygulandı. Kan şekeri ölçümleri hemşireler tarafından yapıldı. Kan şekeri ölçümleri Accu-Chek Aktive test stribiyle taze kapiller kan kullanılarak kantitatif olarak ölçüldü (ACCU-CHEK: Roche Diagnostic GmbH, 68298 Mannheim, Germany. www.accu-chek.com). Bu protokole göre kan şekeri değerinin 110-150 mg/dL arasında olması amaçlandı (6). Kan şekeri 60 mg/dL ve altı hipoglisemi olarak kabul edildi (6).

İnsülin İnfüzyon Tedavi Protokolü

- İnsülin infüzyonu nasıl başlanır?
 - a. Kan şekeri 150-220 mg/dL ise 3 ünite IV puşe yapılarak 4 cc/saat (2 ü/saat) infüzyon hızı ile başlanır.
 - b. Kan şekeri 220 mg/dL üzerinde ise 6 ünite IV puşe yapılarak 8 cc/saat (4 ü/saat) infüzyon hızı ile başlanır.
- Kan şekeri takibi başlangıçta saatlik olarak yapılır. Eğer insülin infüzyon hızı iki saat üst üste değişmeden devam ederse iki saatte bir ölçüme geçilir.
- Beslenme herhangi bir sebeple kesilirse infüzyon kesilir ve iki saatte bir kez kan şekeri takibine devam edilir. Kan şekeri 150 mg/dL üzerinde ise protokol dahilinde insülin infüzyonu başlanır.
- Sıvı içine katılan insülin dört saat sonra etkinliğini kaybedeceğinden insülin infüzyon sıvısı dört saatte bir yeniden hazırlanır.
- Kan şekeri ≤ 120 mg/dL olursa aşağıdaki basamaklar uygulanır.
 1. Kan şekeri 61-120 mg/dL arasında ölçülürse infüzyon kesilir, bir saat sonra kan şekeri kontrol edilir, kan şekeri 120 mg/dL'nin üzerinde ise infüzyon hızına en son uygulanan insülin dozunu 3 cc/saat (1.5 ü/saat) azaltılarak başlanır.
 2. Kan şekeri 60 mg/dL'nin altında ölçülürse infüzyon hemen kesilir. 200 cc %5 dekstroz intravenöz verilir. Onbeş dakika sonra kan şekeri kontrol edilir. Kan şekeri 120 mg/dL'nin üzerinde ise infüzyon hızına en son uygulanan insülin dozu 4 cc/saat (2 ü/saat) azaltılarak başlanır.
- Kan şekeri takiplerinde kan şekeri düzeyinde %50 veya daha fazla düşüş olmuşsa infüzyon hızı yarıya düşülür (Örneğin; kan şekeri 200 mg/dL'den 100 mg/dL'ye düşmüşse infüzyon hızı o an 8 cc/saat ise 4 cc/saat'e düşülür).
- Eğer kan şekeriindeki düşüş %10-50 arasında ise infüzyon hızı değiştirilmez.
- Eğer kan şekeri %10'dan daha az düşmüş ya da artmışsa aşağıdaki basamaklar uygulanır.
 1. Kan şekeri 121-150 mg/dL ise insülin dozunda değişiklik yapılmaz.
 2. Kan şekeri 151-175 mg/dL ise 1 cc/saat (0.5 ü/saat) artırılır.
 3. Kan şekeri 176-200 mg/dL ise 2 cc/saat (1 ü/saat) artırılır.
 4. Kan şekeri 201-300 mg/dL ise 3 cc/saat (1.5 ü/saat) artırılır.
 5. Kan şekeri 301-400 mg/dL ise 4 cc/saat (2 ü/saat) artırılır.
 6. Kan şekeri 401 mg/dL ve üzeri ise 6 cc/saat (3 ü/saat) artırılır ve doktora haber verilir.

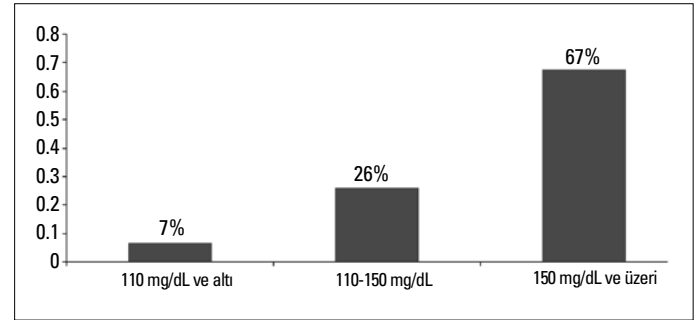
Bulgular

Çalışmaya 145 hasta; 76'sı erkek (%52.4), 69'u kadın (%47.6) alındı ve 4205 ölçüm yapıldı. Bu hastaların 21'inde (%14.5) diyabetes mellitus tanısı vardı. Hastaların yoğun bakıma yatış nedenleri Tablo 1'de verilmiş-

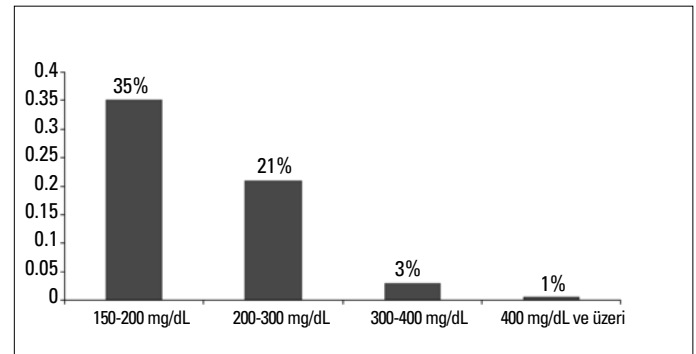
tir. Hastaların yaş ortalaması 66.0 ± 16.3 yıl, insülin infüzyonu başlamadan önce kan şekeri ortalaması 220 ± 58 mg/dL, infüzyon esnasında kan şekeri ortalaması 178 ± 57 mg/dL idi. Hedef kan şekeri değeri olan 110-150 mg/dL'ye ulaşan ölçüm oranı %26 (1102 ölçüm), 110 mg/dL ve daha aşağı değerler için ölçüm oranı %7 (272 ölçüm) ve 150 mg/dL'den fazla çıkan ölçüm oranı ise %67 (2831 ölçüm) idi (Şekil 1). Kan şekeri değeri 150 mg/dL'nin üzerinde çıkan ölçümler değerlendirildiğinde ise 150-200 mg/dL arası ölçüm oranı %35 (1647 ölçüm), 200-300 mg/dL arası ölçüm oranı %21 (1024 ölçüm), 300-400 mg/dL arası ölçüm oranı %3 (134 ölçüm) ve 400 mg/dL'nin üzerinde çıkan ölçüm oranı %1 (25 ölçüm) olarak tespit edildi (Şekil 2). Hipoglisemi oranı %0.3 (11 ölçüm) olarak tespit edildi.

Tartışma

İHYBÜ'nde uygulanan bu protokole göre kan şekeri ölçüm değerleri 150 mg/dL'nin üzerinde (%67) oldukça yüksek oranda bulundu. Yüksek kan şekeri değerleri analiz edildiğinde problemin daha çok 150-200 mg/dL ve 200-300 mg/dL arasında olduğu gösterildi. Bu protokol hazırlandı-



Şekil 1. Kan şekeri oranları



Şekil 2. Yüksek kan şekeri oranları

Tablo 1. Hastaların Yoğun Bakıma yatış nedenleri

Yatış nedeni	n (%)
Sepsis/ağır sepsis/septik şok	27 (18.6)
Akut böbrek yetmezliği	11 (7.6)
Akut karaciğer yetmezliği	4 (2.8)
Solunum yetmezliği (KOA, astım, pnömoni)	36 (24.8)
Gastrointestinal sistem kanaması	5 (3.5)
Kardiyovasküler morbidite (HT, KAH, SVH)	36 (24.8)
Malignite	11 (7.5)
Koma	10 (6.9)
Diğer	5 (3.5)

KOA: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı, HT: Hipertansiyon, KAH: Koroner Arter Hastalığı, SVH: Serebrovasküler Hastalık

ğında yoğun bakım ünitelerinde kan şekeri değerleri 110-150 mg/dL olarak önerilmekte idi. Daha sonra NICE-SUGAR çalışması ile bu değerler 140-180 mg/dL olarak belirlendi. Hedef kan şekeri değerlerini 110-180 mg/dL arası aldığımızda başarı oranımızın %48'e çıktığı tespit edildi.

Strese bağlı hiperglisemi ilk defa 1877 yılında gösterildi (7). Kritik hastalarda hiperglisemiden kaçınmanın önemi son zamanlarda daha iyi anlaşılmıştır (2, 8-10). Hipergliseminin özellikle, öncesinde diyabeti olmayan hastalarda mortaliteyi artırdığı, immünsüpresif, proinflamatuar, protrombotik ve hücre membran yapısında bozulmaya neden olduğu, miyokardiyal kontraktiletiyi azalttığı çalışmalarda gösterilmiştir (11, 12-14).

Öncesinde diyabet hastalığı tanısı olmayan yoğun bakım hastalarında hiperglisemi oranı %40-80 arasında değişmektedir (15,16). Hiperglisemi kritik ve cerrahi hastalıklarda sık görülen bir durumdur, stres ve hasara cevap olarak gelişen akut hormonal ve metabolik cevabın sonucunda oluşur (17).

Leuven çalışmasında 2001 yılında cerrahi yoğun bakım ünitesinde yoğun insülin tedavisi alan 1548 hastayı kapsayan bir çalışmada, kan şekeri 80-110 mg/dL ile 180-200 mg/dL olanlar karşılaştırılmış ve kan şekeri 80-110 mg/dL olan grupta mortalitenin 180-200 mg/dL'ye göre %42 daha az olduğu gösterilmiştir (2). Bu çalışmayı takiben yine aynı araştırmacılar benzer çalışmayı medikal yoğun bakım ünitesinde yapmışlardır. Sonuçlarda mortalitede azalma tespit edilmemiştir (5). Daha sonra yapılan çok merkezli çalışmalar bu bilgileri desteklememiş ve yüksek oranda hipoglisemi görülmüştür (18-20). En son ve en geniş kapsamlı çalışma olan NICE-SUGAR çalışmasında; medikal ve cerrahi yoğun bakımda takip edilen 6104 hasta çalışmaya alınmış ve hastalar iki gruba ayrılmıştır. Birinci grup kan şekeri 81-108 mg/dL olan yoğun glisemik kontrol yapılan grup, ikinci grup ise kan şekeri 140-180 mg/dL olan ılımlı glisemik kontrol yapılan gruptur. Yoğun glisemik kontrol yapılan grupta mortalite %27.5, ılımlı glisemik kontrol yapılan grupta %24.9 olarak tespit edilmiştir (OR 1.14, CI 1.02-1.28, p=0.02) (20). Yine aynı çalışmada yoğun glisemik kontrol yapılan birinci grupta ciddi hipoglisemi %6.8, ılımlı glisemik kontrol yapılan ikinci grupta %0.5 olarak rapor edilmiştir (p<0.001) (20). NICE-SUGAR çalışmasından elde edilen sonuçlardan sonra kritik hastalarda insülin infüzyonuna bağlı hipoglisemi riskinin önemi ve önceliği anlaşılmıştır.

Bu bulgulardan yola çıkarak AACE/ADA (Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği/Amerikan Endokrinoloji Derneği) bir uzlaşma bildirisi yayınladı. Bu bildiriye göre kritik hastalarda kan şekeri değerinin hipoglisemi yönünden daha az riskli olan 140-180 mg/dL olması önerildi (21). Yukarıdaki verilerden de anlaşılacağı gibi hipoglisemi mortaliteyi artırmaktadır. Bizim uyguladığımız protokole ise hipoglisemi oranı oldukça düşük bulundu. Bu nedenle biz 110-150 mg/dL değerini değiştirmedik. 150-300 mg/dL arasındaki değerler için insülin dozlarını yeniden düzenledik.

Pratik olarak kullanılan ve literatürde yazılmış olan bir çok insülin infüzyon protokolü bulunmaktadır (22-24). Bu protokollerde değişik yöntemler kullanılmış fakat hedef kan şekeri değeri hemen hemen aynı tutulmuştur. Yoğun bakımın özelliklerine göre hedef kan şekeri değerleri değişmektedir. Tiemessen ve arkadaşlarının (25) nöroloji yoğun bakımda yaptıkları bir çalışmada yoğun insülin tedavisinin hipoglisemi riskini artırdığı tespit edilmiştir. Koroner yoğun bakım ünitelerinde de insülin infüzyon protokolleri yaygın olarak kullanılmaktadır (8, 10). İnsülin infüzyon tedavisinin kardiyak cerrahi yapılan hastalarda morbidite ve mortaliteyi azalttığına dair çalışmalar mevcuttur (10, 26).

Bizim çalışmamızdaki hasta grubuna benzer medikal yoğun bakım ünitesinde uygulanan Yale protokolünde hedef kan şekeri değeri 100-139 mg/dL belirlenmiştir (22). Hedef kan şekeri değerine ulaşma oranı

%52, hipoglisemi oranı (kan şekeri<60 mg/dL) %23 olarak bulunmuştur. Bizim protokolümüzle karşılaştırıldığında hedefe ulaşma oranları yüksek fakat hipoglisemi oranları çok daha yüksek olarak bulunmuştur. Bunun nedeni bizim protokolümüzdeki insülin artırma hızının Yale protokolüne göre daha düşük miktarda olması ile açıklanabilir. Ayrıca hastalara uygulanan beslenme ile de ilgili olabilir.

Son zamanlarda yapılan çalışmalar sık ve zamanında kan şekeri ölçümünün kan şekeri seviyesinin ayarlanmasının güvenliğini ve kalitesini iyileştirdiğini göstermiştir (27, 28). Sürekli kan şekeri monitörizasyonu zamanında kan şekerini ölçmeyi sağlar. Yapılan bir çalışmada hasta ya özgün özel programın kan şekeri ölçüm aralıklarını kısalttığı, gecikmeleri önlediği ve hipoglisemi yüzdelerini azalttığı gösterilmiştir (29). Bizim kan şekeri değerlerimizin ölçüm ve sonuca cevapta gecikme ile ne kadar ilgisi var bilemiyoruz çünkü bu veriler elimizde yok ancak ölçüm zamanında gecikmelerin de sonuçlarımız üzerine etkisi olabilir. Bu nedenle yeni protokol için verilecek eğitimde zamanlama konusunu özel olarak ele almaya karar verdik.

Yeni protokole göre; kan şekeri 150-220 mg/dL ise 4 ünite IV puşe yapılarak 6 cc/sa (3ü/sa) infüzyon, kan şekeri 220-300 mg/dL ise 6 ünite IV puşe, 8 cc/saat (4 ü/saat) infüzyon, kan şekeri 300 mg/dL'nin üzerinde ise 8 ünite IV puşe, 10 cc/saat (5 ü/saat) infüzyon başlanması önerildi. Eğer kan şekeri %10'dan daha az düşmüş ya da artmışsa yeni protokole göre 176-200 mg/dL arasında 3 cc/saat (1.5 ü/saat) artır, 201-300 mg/dL arası ise 4 cc/saat (2 ü/saat) artır, 301-400 mg/dL ise 5 cc/saat (2.5 ü/saat) artır şeklinde yeniden düzenlendi.

Sonuç

İdeal bir insülin infüzyon protokolü; bir önceki ve o anki kan şekeri düzeyini, kan şekerindeki değişiklik hızını, insülin infüzyon hızını göz önüne almalı, hedef değerler içinde kalmayı sağlamalı ve hipoglisemiden korumalıdır.

Medikal YBÜ'de uygulanan bu protokole göre kan şekeri ölçüm değerleri 150 mg/dL'nin üzerinde oldukça yüksek oranda bulunmuştur. Hipoglisemi yönünden güvenlidir. Protokol yeniden değerlendirilerek gerekli düzenlemeler yapılmalıdır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Bagshaw SM, Hoste EA, Jacka MJ. Best evidence in critical care medicine. Intensive vs conventional blood glucose control in critically ill patients. *Can J Anaesth* 2010;57:172-5. [CrossRef]
2. 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. [CrossRef]
3. 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. [CrossRef]
4. Bistrian BR. Hyperglycemia and infection: which is the chicken and which is the egg? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2001;25:180-1. [CrossRef]
5. 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. [CrossRef]
6. McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, et al. A.S.P.E.N. Board of Directors; American College of Critical Care Medicine; Society of Critical Care Medicine. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009;33:277-316. [CrossRef]
7. Bernard, C. Leçons sur les phénomènes de la vie communs aux animaux et aux végétaux. Volume 1. J.B. Baillièrre et Fils. Paris, 1878, France. 564 pp.

8. Malmberg K, Rydén 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. [\[CrossRef\]](#)
9. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ* 1997;314:1512-5. [\[CrossRef\]](#)
10. Furnary AP, Zerr KJ, Grunkemeier GL, et al. Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. *Ann Thorac Surg* 1999;67:352-60. [\[CrossRef\]](#)
11. 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. [\[CrossRef\]](#)
12. Korvald C, Elvenes OP, Myrnes T. Myocardial substrate metabolism influences left ventricular energetics in vivo. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;278:1345-51.
13. Yamagishi S, Fukami K, Ueda S, Okuda S. Molecular mechanisms of diabetic nephropathy and its therapeutic intervention. *Curr Drug Targets* 2007;8:952-9. [\[CrossRef\]](#)
14. Dandona P, Mohanty P, Chaudhuri A, et al. Insulin infusion in acute illness. *J Clin Invest* 2005;115:2069-72. [\[CrossRef\]](#)
15. Kosiborod M, Inzucchi SE, Spertus JA, et al. Elevated admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with heart failure. *Circulation* 2009;119:1899-907. [\[CrossRef\]](#)
16. Schmeltz LR, DeSantis AJ, Thiyagarajan V, et al. Reduction of surgical mortality and morbidity in diabetic patients undergoing cardiac surgery with a combined intravenous and subcutaneous insulin glucose management strategy. *Diabetes Care* 2007;30:823-8. [\[CrossRef\]](#)
17. McCowan KC, Malhotra A, Bistrain BR. Stress-induced hyperglycemia. *Crit Care Clin* 2001;17:107-24. [\[CrossRef\]](#)
18. Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S, 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;35:1738-48. [\[CrossRef\]](#)
19. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. German Competence Network Sepsis (SepNet). Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008;358:125-39. [\[CrossRef\]](#)
20. Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360:1283-97. [\[CrossRef\]](#)
21. Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, et al. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocr Pract* 2009;15:540-59.
22. Goldberg PA, Siegel MD, Sherwin RS, et al. Implementation of a safe and effective insulin infusion protocol in a medical intensive care unit. *Diabetes Care* 2004;27:461-7. [\[CrossRef\]](#)
23. Ku SY, Sayre CA, Hirsch IB, et al. New insulin infusion protocol Improves blood glucose control in hospitalized patients without increasing hypoglycemia. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2005;31:141-7.
24. Krinsley JS. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin Proc* 2004;79:992-1000. [\[CrossRef\]](#)
25. Tiemessen CA, Hoedemaekers CW, van Iersel FM, et al. Intensive insulin therapy increases the risk of hypoglycemia in neurocritical care patients. *J Neurosurg Anesthesiol* 2011;23:206-14. [\[CrossRef\]](#)
26. Furnary AP, Gao G, Grunkemeier GL, et al. Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:1007-21. [\[CrossRef\]](#)
27. Garg R, Jarry A, Pendergrass M. Delay in blood glucose monitoring during an insulin infusion protocol is associated with increased risk of hypoglycemia in intensive care units. *J. Hosp. Med* 2009;4:5-7. [\[CrossRef\]](#)
28. Juneja R, Roudebush CP, Nasraway SA, et al. Computerized intensive insulin dosing can mitigate hypoglycemia and achieve tight glycemic control when glucose measurement is performed frequently and on time. *Crit. Care* 2009;13:R163. [\[CrossRef\]](#)
29. Eslami S, de Keizer NF, Dongelmans DA, et al. Effects of two different levels of computerized decision support on blood glucose regulation in critically ill patients. *Int J Med Inform* 2012;81:53-60. [\[CrossRef\]](#)