

# Glisemik Kontrolün Yoğun Bakım Mortalitesi Üzerine Etkisi

## Effect of Glycemic Control on Intensive Care Mortality

Gülbin Aygüncel<sup>1</sup>, Melda Türkoğlu<sup>1</sup>, Gözde Savaş<sup>1</sup>, Füsün Baloş Törüner<sup>2</sup>, Metin Arslan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Hipergliseminin yoğun bakım hastalarında artmış morbidite ve mortaliteye neden olduğu bilinmektedir. Fakat yoğun bakım ünitelerinde glisemik kontrolün hedeflerini belirleyen çalışmalar çelişkili sonuçlar vermektedir. Biz bu çalışmada yoğun bakım ünitemizdeki glisemik kontrol düzeyini ve bunun yoğun bakım mortalitemiz üzerine etkilerini belirlemeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** Altı aylık süreçte (Kasım 2008-Nisan 2009) 9 yataklı dahili yoğun bakım ünitemize yatan hastalar çalışmaya alınmıştır. Hastaların genel özellikleri yanında glisemik kontrol ile ilgili verileri toplanmış; veriler sağ kalanlar ve ölenler arasında karşılaştırılmıştır. Hastaların kan şekeri 110-150 mg/dL arasında tutulmaya çalışılmış; hipoglisemi  $\leq 50$  mg/dL olarak kabul edilmiştir.

**Bulgular:** Toplam 129 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastaların yaş ortalaması 67'dir ve %55'i erkektir. Hastaların ortalama kan şekeri 138 mg/dL, uygulanan ortalama insülin dozu 20 ünite/gün ve hipoglisemi sıklığı %38'dir. Yoğun bakım ünitesinde sağ kalanlar ile ölenler arasında glisemik kontrol açısından en önemli fark ölen hastalarda hipogliseminin daha sık olmasıdır (%49 vs %27,  $p=0.012$ ). Sağlıkım eğrileri karşılaştırıldığında en iyi sağlıkımın kan şekeri 110-150 mg/dl arasında olan hastalarda olduğu gözlenmiştir (18 gün vs 8 gün,  $p=0.005$ ). Ciddi hipoglisemisi olan hastalarda yoğun bakım yatış süresi uzamakla birlikte mortalitede artmaktadır (9 gün vs 20 gün;  $p=0.001$ ).

**Sonuç:** Henüz yoğun bakım ünitelerinde mortalite ve morbiditeyi azaltacak net bir hedef kan şekeri değeri ortaya konulamamıştır. Bu çalışmada 110-150 mg/dL arası kan şekeri değerinin sağlıkımı artırdığı bulunmuştur. Her yoğun bakım ünitesi kendi şartlarına uygun bir hedef kan şekeri seviyesi belirlemeli ve ciddi hipoglisemi yaratmadan bu hedefe ulaşacak uygun protokoller geliştirmelidir. (Yoğun Bakım Derg 2011; 1: 1-7)

**Anahtar sözcükler:** Kan şekeri, hiperglisemi, hipoglisemi, glisemik kontrol, mortalite, yoğun bakım ünitesi

**Geliş Tarihi:** 30.03.2011

**Kabul Tarihi:** 05.04.2011

### Abstract

**Aim:** Hyperglycemia is known to be closely associated with increased mortality and morbidity rates in intensive care unit (ICU) patients. However, studies aiming to determine glycemic control objectives in ICUs reveal contradictory results. In this study, we aimed to determine the glycemic control level in our ICU and its effects on ICU mortality.

**Material and Methods:** This study was conducted in the 9-bed medical ICU and designed to include inpatients of this unit during a six-month period (November 2008-April 2009). General characteristics of the inpatients, together with the data related to glycemic control, were gathered and the data from surviving and non-surviving patients were compared. Blood sugar levels of patients were maintained between 110-150 mg/dL and hypoglycemia was considered when this was  $\leq 50$  mg/dL.

**Results:** A total of 129 patients were included in the study. Mean age of the patients was 67 years and 55% of the patients were male. Average blood sugar of the patients was 138 mg/dL; average insulin dose applied was 20 unit/day and hypoglycemia frequency was 38%. The most significant difference between the surviving and non-surviving patients in the ICU in terms of glycemic control was the frequency of hypoglycemia in the non-surviving patients (49% vs 27%,  $p=0.012$ ). When the curves for the surviving patients were compared, it was observed that the patients who had the highest surviving rates were those whose blood sugar was between 110 mg/dL and 150 mg/dL (18 days vs 8 days,  $p=0.005$ ). In patients with severe hypoglycemia, not only were the lengths of stay in the intensive care unit extended, but also mortality rates increased (9 days vs 20 days;  $p=0.001$ ).

**Conclusion:** No studies have yet been able to reveal a precise target value for blood sugar in order to reduce mortality and morbidity in ICUs. In this study, it was found that a blood sugar value between 110 mg/dL and 150 mg/dL increased survival rates. Every ICU should determine a target blood sugar level that complies with its own conditions and implement appropriate protocols to achieve this goal long before severe hypoglycemia develops. (Yoğun Bakım Derg 2011; 1: 1-7)

**Key words:** Blood sugar, hyperglycemia, hypoglycemia, glycemic control, mortality, intensive care unit

**Received:** 30.03.2011

**Accepted:** 05.04.2011

### Giriş

Yoğun bakım ünitelerinde hiperglisemi ve hipoglisemiyle sık karşılaşılmaktadır. Her iki durumun da morbidite ve mortalite üzerine olumsuz etkileri vardır.

Yoğun bakımda hiperglisemi önceden bilinen diabetes mellitus (DM)'a bağlı olabileceği gibi, hasta diyabetik veya prediyabetik olup daha önceden tanı almamış olabilir. Ayrıca, sadece hospitalizasyon esnasında hastalık stresine bağlı hiperglisemi gelişen ve bu stres ortadan kalktıktan sonra kan şekeri normale dönen kişiler de vardır ki diyabetik olmayan kişilerde görülen bu hiperglisemi "stres hiperglisemisi"

olarak bilinmektedir (1). Sağlıklı kişilerde plazma glukozu, insülin ve kontr-regülatuar hormonların (glukagon, epinefrin, kortizol ve büyüme hormonu) karaciğer ve periferik dokular arasında glukoz metabolizmasını dengelemesi ile dar bir aralıkta tutulmaktadır. Stres durumlarında ise kontr-regülatuar hormonlarda artış olmakta, bu da hepatik glukoz üretimini artırırken periferik dokuların glukoz kullanımını azaltarak hiperglisemiye neden olmaktadır (1, 2). Yoğun bakım hastalarında stres hiperglisemisi dışında steroid kullanımı, vazopressör ajanların kullanımı, enteral ve parenteral nütrisyonlar veya fazla miktarda glukoz içeren sıvı infüzyonları, immobilizasyon gibi faktörler de hiperglisemiye katkıda bulunmaktadır (3).

**Bu yazı 7. Ulusal Dahili ve Cerrahi Bilimler Yoğun Bakım Kongresi'nde (29 Eylül-03 Ekim 2010, Ankara) poster olarak sunulmuştur.**

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Gülbin Aygüncel, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel: +90 312 202 42 16 e.posta: aygüncel@hotmail.com

doi:10.5152/dcbbybd.2011.01

Uzun yıllar boyunca yoğun bakım hastalarında strese bağlı gelişen hipergliseminin yaşam için koruyucu bir mekanizma olduğu görüşü benimsenmişse de, yakın zamanda yapılan çalışmalarda kritik hastalarda görülen hipergliseminin artmış morbidite ve mortalite için majör bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (2, 4). Hipergliseminin sıvı dengesinde bozulma, immünsupresyon, inflamasyonda artış, lökosit fonksiyonlarında bozukluk, tromboza eğilim, endotel disfonksiyonu gibi olumsuz etkileri vardır (2). Yatan hastalarda iyi glukoz kontrolünün ozmotik diürezde düzelme, makrofaj ve nötrofil fonksiyonlarında düzelme, serbest radikal oluşumunda azalma gibi potansiyel yararları vardır (5, 6). Son yıllarda, yoğun bakımlarda sıkı glisemik kontrol önem kazandıkça hipoglisemi de daha sık görülmeye başlanmıştır. Ciddi hipogliseminin mortalite için bağımsız bir belirleyici etken olması nedeniyle bu hastalarda hipoglisemi oluşmasını önlemek ve erken tedavi önemlidir (7).

Çalışmamızda yoğun bakım ünitemizde izlenen hastaların takip sürecindeki glukoz kontrol durumlarını ve glukoz kontrolünün morbidite ve özellikle de mortalite üzerine olan etkilerini incelemek istedik.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışma 1000 yataklı ve bir referans hastanesi olan Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım ünitesinde yapılmıştır. Yoğun bakım ünitesi 9 yataklıdır. Genellikle dahili sorunlu kritik hastaları kabul eden ünite, zaman zaman postoperatif hasta ve travma hastası da kabul etmektedir. Bu çalışmanın süresi 6 aydır (Kasım 2008-Nisan 2009). Bu süreçte yatan, 18 yaş üstünde olan, gebe olmayan, 24 saatten daha uzun süre yoğun bakım ünitesinde kalan, beyin ölümü olmayan, diyabetin akut komplikasyonları (diyabetik ketoasidoz, hipoglisemi, nonketotik hiperozmolar hiperglisemik koma) dışındaki sebeplerle yatan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Veriler bilgisayar bazlı tutulan yoğun bakım ünitesi kayıt sisteminden ve hasta dosyalarından retrospektif olarak toplanmıştır. Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet vb), yoğun bakım yatışı öncesi özellikleri (nereden yattığı, alta yatan hastalıkları, yoğun bakım öncesi hastane yatış öyküsü ve süresi vb), yoğun bakıma kabulü sırasındaki özellikleri (yoğun bakıma yatış sebebi, APACHE II skoru, Glasgow koma skoru vb) ve yoğun bakımda takibi sırasında gelişen olayların özellikleri (sepsis, nozokomiyal infeksiyon gelişimi, mekanik ventilasyon desteği, vazopressör uygulanması vb.) tek tek kayıt edilmiştir.

Hastaların kan glukozu ve kontrolü ile ilgili verileri de (başvuru glukozu, günlük ortalama kan glukozu değeri, günlük en yüksek kan glukozu değeri, sabah 06 kan glukozu değeri, glisemik kontrol amacıyla verilen günlük insülin miktarı, hipoglisemi sıklığı vb.) kayıt edilmiştir.

Yoğun bakım ünitesinde glukoz takibini ve regülasyonunu yoğun bakımda çalışan hekimler yapmaktadır. Birebir uyguladığımız bir glisemik kontrol protokolü olmamasına rağmen glisemik kontrolde dikkat ettiğimiz bir takım kurallar vardır. Tüm hastaların kan glukoz değerleri 110-150 mg/dL arasında tutulmaya çalışılmaktadır. Bu değerler Surviving Sepsis Campaign'ın NICE-SUGAR çalışması sonrasında Haziran 2009'da yayınladığı glukoz kontrolü üzerine olan ek raporu esas alınarak belirlenmiştir (8). Yüz on mg/dL altındaki değerlerde insülin infüzyonu kesilmekte, 150 mg/dL üzerindeki değerlerde insülin infüzyonu tekrar başlanmaktadır. Kan şekeri değerleri istenen seviyelerde stabil seyreden hastalarda kan şekeri takibi 4 saat aralarla yapılmakta; yeni steroid başlanan, sepsis/septik şok gelişen, vazopressör başlanan, nütrisyon başlanan veya içeriği ve yolu değişen hastalarda, renal replasman tedavisi başlanan veya akut karaciğer yetmezliği gelişen hastalarda kan glukoz takibi daha sık yapılmaktadır. Hipoglisemi olarak 50 mg/dL ve altındaki değerler kabul edilmiştir. Kan glukoz ölçümü genellikle hasta başında, kapiller kandan ve glukometre (GlucoDr SuperSensor, Allmedicus, Korea) kullanılarak yapılmaktadır.

Anormal değerler ölçülen hastalarda (hipo veya hiperglisemi), yüksek doz vazopressör kullanılan hastalarda ve şoktaki hastalarda kan glukoz değerleri arteriyel veya venöz yoldan, santral veya perifer alınan kan örneğinin hastane merkez laboratuvarında çalışılması ile karşılaştırılmaktadır.

Hastalar yoğun bakım ünitesinden çıktığında (taburcu veya devir), öldüğünde veya subkutan insülin uygulamasına geçildiğinde çalışma sonlandırılmaktadır.

## İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 15 versiyonu kullanılmıştır. Nümerik değişkenler normal dağılım açısından test edilmiştir. Normal dağılım göstermedikleri tespit edildiğinden numerik değişkenlere ait sonuçlar medyan [çeyrekler arası aralık] olarak verilmiştir. Kategorik verilere ait sonuçlar ise n (%) olarak ifade edilmiştir. Yoğun bakım ünitesinde ölen hastalar ile sağ kalan hastalar Mann Whitney U ve ki-kare testleri kullanılarak karşılaştırılmıştır. Yoğun bakım mortalitesine etkili bağımsız faktörlerin tespiti için lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Glisemik kontrolün sağkalım üzerine etkisi Kaplan-Meier analizi ve Mantel-Cox log-rank testi ile değerlendirilmiştir. p değerinin <0.05 olması anlamlı olarak kabul edilmiştir.

## Bulgular

Kasım 2008-Nisan 2009 tarihler arasında toplam 152 hasta yoğun bakım ünitesine yatmıştır; ancak 129 hasta bu çalışma için uygun bulunmuştur. Hastaların yaş ortalaması 67 (54-78)'dir ve %55'i (71) erkektir. Hastaların %54'ü (69) acil servisten yatmıştır. Hastalar en sık pulmoner ve infeksiyöz sebeplerle yoğun bakım ünitesine yatmıştır. Alta yatan hastalık olarak ise en sık kardiyovasküler hastalıklar ve kanser (hematolojik kanser dahil) tespit edilmiştir. Hastaların yoğun bakım öncesi ve yoğun bakıma başvuru sırasındaki genel özelliklerini Tablo 1'de görmekteyiz.

Hastalar yoğun bakım ünitesinde ortalama 7 (4-13) gün kalmıştır. Yoğun bakım mortalitesi %49 (63)'dur. Hastaların %53'üne (68) invaziv mekanik ventilasyon uygulanmıştır. Hastaların %54'de (70) değişik sebeplerle (septik şok, antiödem tedavi, kemoterapi prokolünün devamı veya KOAH atakta) steroid kullanılmıştır. Hastalarda en sık gelişen infeksiyon nozokomiyal pnömonidir. Yoğun bakımdaki yatış süreci ile ilişkili özellikler ise Tablo 2'de sunulmuştur.

Hastaların yoğun bakım ünitesine kabulü ve takibi sırasındaki kan glukozu ve kontrolü ile ilgili özelliklerini Tablo 3'de bulabilirsiniz.

Hastalar sağ kalan ve ölen hastalar olarak iki gruba ayrılır incelenmiştir. APACHE II skorunun, Glasgow koma skorunun, acil servisten yatışların, yoğun bakım öncesi sürenin ve yatış tanısının önemli olduğu; fakat alta yatan hastalığın önemli olmadığı görülmüştür (Tablo 4).

Yoğun bakım takibi sırasında ölen hastalarda daha fazla steroid kullanıldığı, daha fazla invaziv mekanik ventilasyon uygulandığı, daha fazla nozokomiyal infeksiyon geliştiği, daha fazla akut böbrek yetmezliği geliştiği ve hastaların yoğun bakım ünitesinde daha uzun süre yattığı görülmüştür (Tablo 5).

Sağ kalan ve ölen hastalar arasında kan glukozu ve kontrolü açısından en önemli parametrenin hipoglisemi sıklığı olduğu bulunmuştur (Tablo 6).

Çoklu değişken analizi yapıldığında yoğun bakım ünitesinde mortalityi belirleyen en önemli faktörlerin APACHE II skoru, yoğun bakımda invaziv mekanik ventilasyon uygulanması ve sepsis gelişimi olduğu bulunmuştur (Tablo 7).

Ortalama kan şekeri 110 mg/dL ve altında olan hastalarda yoğun bakım ünitesinde sağkalım değişmez iken; 110-150 mg/dL arasında tutulan hastalarda sağkalım artmaktadır (p=0.005) (Şekil 1 ve 2).

**Tablo 1. Hastaların yoğun bakım ünitesi öncesi ve başvuru sırasındaki genel özellikleri**

Özellikler	n=129
Yaş (yıl)*	67 [54-78]
Erkek cinsiyet	71 (%55)
APACHE II *	21 [17-26]
GKS *	14 [12-15]
YBÜ öncesi yatış yeri	
Acil servis	69 (%54)
İç hastalıkları servisi	39 (%30)
İç hastalıkları dışındaki servisler	18 (%14)
Dış merkez	3 (%2)
YBÜ öncesi yatış süresi*	2 [1-8]
Yatış tanısı	
Pulmoner	85 (%66)
İnfeksiyon	85 (%66)
Akut böbrek yetmezliği	55 (%43)
Sepsis/çoklu organ yetmezliği	52 (%40)
Gastroenterolojik	21 (%16)
Cerrahi	18 (%14)
Nörolojik	11 (%9)
Akut koroner sendrom	4 (%3)
Altta yatan hastalıklar	
Kardiyovasküler	56 (%43)
Kanser	49 (%38)
Diyabetes mellitus	36 (%28)
Pulmoner	27 (%21)
Renal	23 (%18)
Nörolojik	16 (%12)
Hepatik	10 (%8)
Kanser dışı hematolojik hastalık	8 (%6)
Romatolojik	4 (%3)
YBÜ öncesi insülin kullanımı	14 (%10)
Başvuru sırasında yüksek duyarlı CRP düzeyi*	15.2 [6-22]
APACHE II: Akut fizyolojik ve kronik sağlık skoru; GKS: Glasgow koma skoru; YBÜ: Yoğun bakım ünitesi *ortanca [çeyrekler arası aralık] olarak belirtilmiştir	

Yoğun bakım ünitesinde sağkalım süresi hipoglisemisi olan hastalarda daha uzun saptanmasına rağmen, ölüm riski eğrisi incelendiğinde ölüm riski bu hastalarda daha yüksek olarak tespit edilmiştir. Ağır hastalar yoğun bakım takiplerinde daha sık hipoglisemik olmakta, yoğun bakımda daha uzun süre kalmakta; fakat sonuçta daha yüksek oranlarda ölmektedir (Şekil 3, 4).

## Tartışma

Her ne kadar stres hiperglisemi eskiden beri adaptif ve yararlı bir cevap olarak kabul edilse bile; hiperglisemi ve hipoglisemi yoğun bakım hastalarında artmış ölüm riski ile birlikte gitmektedir (9, 10). Son zaman-

**Tablo 2. Hastaların yoğun bakım ünitesindeki izlemi sırasında gelişen özellikler**

Özellikler	n=129
YBÜ'de Uygulanan Beslenme	
Enteral beslenme	46 (%36)
Parenteral beslenme	34 (%26)
YBÜ'de steroid kullanımı	70 (%54)
YBÜ'de steroid kullanılan gün sayısı*	5 [3-9]
YBÜ'de kazanılan morbidite	
İnvaziv mekanik ventilasyon	68 (%53)
İnvaziv mekanik ventilasyon süresi*	6 [2-11]
İnvaziv olmayan mekanik ventilasyon	40 (%31)
İnvaziv olmayan mekanik ventilasyon süresi*	5 [3-10]
Sepsis/çoklu-organ yetmezliği	43 (%33)
Nozokomiyal pnömoni	46 (%36)
Nozokomiyal kateter infeksiyonu	17 (%13)
Nozokomiyal idrar yolu infeksiyonu	16 (%12)
Nozokomiyal yumuşak doku infeksiyonu	8 (%6)
Akut böbrek yetmezliği	13 (%18)
Hemodiyaliz	44 (%34)
Yoğun bakım yatış süresi (gün)*	7 [4-13]
Hastane yatış süresi (gün)*	16 [9-24]
Yoğun bakım mortalitesi	63 (%49)
Hastane mortalitesi	66 (%51)
YBÜ: Yoğun bakım ünitesi *ortanca [çeyrekler arası aralık] olarak belirtilmiştir	

**Tablo 3. Hastaların glisemik kontrolü ile ilgili özellikler**

Özellikler	n=129
Başvuru sırasındaki kan glukozu (mg/dL)*	131 [108-164]
YBÜ'deki takibinde	
Sabah 06 <sup>00</sup> ortalama kan glukozu (mg/dL)*	125 [114-143]
Günlük ortalama kan glukozu (mg/dL)*	138 [128-161]
Günlük ortalama en yüksek kan glukozu (mg/dL)*	168 [148-195]
Günlük ortalama insülin dozu (Ü/gün)*	20 [11-36]
Hipoglisemi sıklığı (hasta sayısı/tüm hastalar)	49 (%38)
Hipoglisemi yaşayan hastalarda atak sayısı*	2 [1-3]
YBÜ: Yoğun bakım ünitesi *ortanca [çeyrekler arası aralık] olarak belirtilmiştir	

larda yapılan çalışmalar kan glukoz kontrolünün etkinliğini netleştirmekten uzaktır. Erken tek merkezli randomize kontrollü çalışmalar yoğun insülin tedavisi ile normogliseminin sağlanmasının hasta prognozunu iyileştirdiğini göstermekle birlikte; çok büyük sayıda hastanın katıldığı, çok merkezli VISEP, GLUCONTROL ve NICE-SUGAR gibi çalışmalar sıkı glisemik kontrolün sağkalım yararını gösterememiştir (11, 12).

Yoğun insülin tedavisinin kritik hastada morbidite ve mortalite üzerine etkisini inceleyen ilk çalışma Van den Berghe'nin 2001 yılında cerrahi yoğun bakım hastalarında yaptığı çalışmadır. Mekanik ventilasyon desteği alan cerrahi yoğun bakım hastaları iki gruba ayrılmış; bir gruba kan glukozunu 80-110 mg/dL arasında tutacak şekilde, diğer gruba ise

**Tablo 4. Ölen ve sağ kalan hastalar arasında yoğun bakım öncesi ve başvuru sırasındaki farklılıkların önemi**

Özellikler	Ölen (n=63)	Sağ kalan (n=66)	p değeri
Yaş (yıl)*	66 [54-78]	68 [51-79]	0.989
Erkek cinsiyet	37 (%59)	34 (%52)	0.480
APACHE II *	23 [19-27]	19 [15-24]	0.001
GKS *	14 [11-15]	15 [13-15]	0.017
YBÜ öncesi yatış yeri			
Acil servis	22 (%35)	47 (%71)	0.000
İç hastalıkları servisi	29 (%46)	10 (%15)	0.000
İç hastalıkları dışındaki servisler	11 (%18)	7 (%11)	0.314
Dış merkez	1 (%2)	2 (%3)	1.000
YBÜ öncesi yatış süresi*	4 [1-13]	1 [0-3]	0.000
Yatış tanısı			
Pulmoner	48 (%76)	37 (%56)	0.025
İnfeksiyon	49 (%78)	36 (%55)	0.009
Akut böbrek yetmezliği	33 (%52)	22 (%33)	0.034
Sepsis/çoklu-organ yetmezliği	34 (%50)	18 (%27)	0.002
Gastroenterolojik	7 (%11)	14 (%21)	0.154
Cerrahi	4 (%6)	14 (%21)	0.021
Nörolojik	6 (%10)	5 (%8)	0.760
Akut koroner sendrom	0 (%0)	3 (%5)	0.087
Altta yatan hastalıklar			
Kardiyovasküler	27 (%43)	29 (44)	1.000
Kanser	29 (%46)	20 (%30)	0.073
Diyabetes mellitus	19 (%30)	17 (%26)	0.695
Pulmoner	13 (%21)	14 (%21)	1.000
Renal	13 (%21)	10 (%15)	0.493
Nörolojik	10 (%16)	6 (%9)	0.292
Hepatik	4 (%6)	6 (%9)	0.745
Kanser dışı hematolojik hastalık	3 (%5)	5 (%8)	0.718
Romatolojik	2 (%3)	2 (%3)	1.000
YBÜ öncesi insülin kullanımı	11 (%18)	3 (%5)	0.023
Başvuru sırasında yüksek duyarlı CRP düzeyi*	17 [7-23]	15 [5-22]	0.348
APACHE II: Akut fizyoloji ve kronik sağlık skoru; GKS: Glasgow koma skoru; YBÜ: Yoğun bakım ünitesi *ortanca [çeyrekler arası aralık] olarak belirtilmiştir			

kan glukozunu 180-200 mg/dL arasında tutacak şekilde insülin tedavisi uygulanmıştır. Sıkı kan şekeri kontrolü için yoğun insülin tedavisi uygulanan hastalarda hem yoğun bakım mortalitesinin (%4.6 vs %8, p<0.04) hem de hastane mortalitesinin (%7.2 vs %10.9, p=0.01) azaldığı gösterilmiştir. Bu olumlu etkinin yoğun bakım ünitesinde 5 gün ve daha uzun süre kalan cerrahi hastalarda daha bariz ortaya çıktığı rapor edilmiştir (%10.6 vs %20.2, p=0.01) (13). Van den Berghe daha sonra çalışmasını dahili yoğun bakım hastalarında tekrarlamış; yoğun insülin tedavisi alan grupta istatistiksel olarak anlamlı bulunmayacak düzeylerde hastane mortalitesinde azalma olduğunu belirtmiştir (%37.3 vs %40, p=0.33).

**Tablo 5. Ölen ve sağ kalan hastaların yoğun bakım yatışı sırasında gelişen farklılıklarının önemi**

Özellikler	Ölen (n=63)	Sağ kalan (n=66)	p değeri
YBÜ'de uygulanan beslenme			
Enteral beslenme	32 (%51)	14 (%21)	0.001
Parenteral beslenme	20 (%32)	14 (%21)	0.231
YBÜ'de steroid kullanımı	47 (%75)	23 (%35)	0.000
YBÜ'de steroid kullanılan gün sayısı*	5 [3-10]	4 [3-8]	0.000
YBÜ'de kazanılan morbidite			
İnvaziv mekanik ventilasyon	53 (%84)	15 (%23)	0.000
İnvaziv mekanik ventilasyon süresi*	7 [3-11]	5 [1-11]	0.175
İnvaziv olmayan mekanik ventilasyon	22 (%35)	18 (%27)	0.447
İnvaziv olmayan mekanik ventilasyon süresi*	7 [4-14]	3 [3-6]	0.143
Sepsis/çoklu-organ yetmezliği	38 (%60)	5 (%8)	0.000
Nozokomiyal infeksiyon	40 (%64)	14 (%21)	0.000
Nozokomiyal pnömoni	36 (%57)	10 (%15)	0.000
Nozokomiyal kateter infeksiyonu	13 (%21)	4 (%6)	0.019
Nozokomiyal idrar yolu infeksiyonu	12 (%19)	4 (%6)	0.033
Nozokomiyal yumuşak doku infeksiyonu	4 (%6)	4 (%6)	1.000
Akut böbrek yetmezliği	12 (%33)	1 (%3)	0.001
Hemodiyaliz	31 (%49)	13 (%20)	0.001
Yoğun bakım yatış süresi (gün)*	9 [6-16]	5 [4-8]	0.000
YBÜ: Yoğun bakım ünitesi *ortanca [çeyrekler arası aralık] olarak belirtilmiştir			

**Tablo 6. Yoğun bakım ünitesinde sağ kalan ve ölen hastalar arasında glisemik kontrol ile ilgili özelliklerin önemi**

Özellikler	Ölen (n=63)	Sağ kalan (n=66)	p değeri
Başvuru sırasındaki kan glukozu (mg/dL)*	130 [104-166]	133 [117-159]	0.706
YBÜ takibinde			
Sabah 06 <sup>00</sup> ortalama kan glukozu (mg/dL)*	128 [115-145]	121 [111-138]	0.132
Günlük ortalama kan glukozu (mg/dL)*	149 [130-162]	136 [127-156]	0.182
Günlük ortalama en yüksek kan glukozu (mg/dL)*	174 [150-193]	164 [147-199]	0.738
Günlük ortalama insülin dozu (Ü/gün)*	23 [12-41]	16 [8-31]	0.050
Hipoglisemi sıklığı (hasta sayısı/tüm hastalar)	31 (%49)	18 (%27)	0.012
YBÜ: Yoğun bakım ünitesi *ortanca [çeyrekler arası aralık] olarak belirtilmiştir			

Yoğun bakımda 3 gün ve daha fazla yatan hastalarda ise hastane mortalitesinin azaldığı gösterilmiştir (%43 vs %52.5, p=0.009). Ayrıca yoğun insülin tedavisi alan grupta kritik hastalık polinöropatisi ve akut böbrek yetmezliği gelişme sıklığı azalmış, mekanik ventilasyonda kalma süresi kısalmıştır (14).

**Tablo 7. Yoğun bakım ünitesinde mortaliteyi belirleyen bağımsız faktörler**

Özellikler	OR [%95 CI]	p değeri
APACHE II skoru	1.08 [1.0-1.16]	0.042
YBÜ'de invaziv mekanik ventilasyon uygulaması	11.349 [4.062-31.71]	0.000
YBÜ'de sepsis/çoklu-organ yetmezliği gelişimi	13.064 [4.023-42.418]	0.000
APACHE 2: Akut fizyoloji ve kronik sağlık skoru, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi		

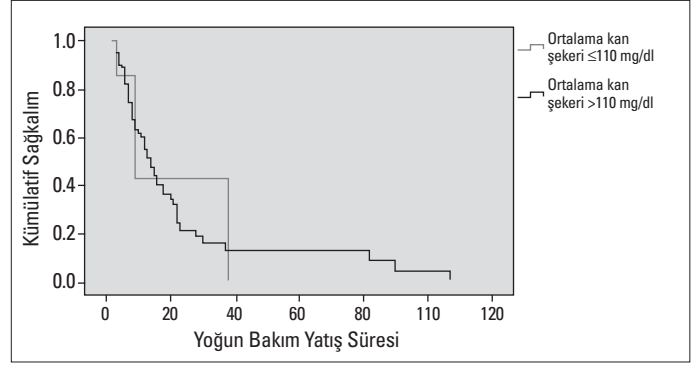
Bu dramatik bulgular sonucunda bir çok merkez sıkı glukoz kontrol protokollerini uygulamaya başlamış ve bakım standartı haline getirmiştir. Bir çok durumda bu protokoller yoğun bakım dışındaki cerrahi ve dahili hastalarda da uygulanmaya başlamıştır. Amerikan Endokrinoloji Derneği, Amerikan Diyabet Birliği, Kardiyoloji, Yoğun bakım ve Anesteziyoloji dernekleri sıkı glukoz kontrolünün tüm yatan hastalar için uygulanmasını desteklemiştir (15-17). Bu yaklaşımın yaygın kullanılması ile birlikte bazı meta-analizler ve sistemik derlemeler sıkı glukoz kontrolünün tam tersi etkilere yol açtığı yönünde sonuçlara ulaşmaya başlamıştır. Bazı klinik çalışmalarda sıkı kan şekeri kontrolünün yararını gözlemleyememiştir (18, 19).

2008 yılında iki adet çok merkezli, randomize kontrollü çalışma sonlandırılarak sonuçları yayınlanmıştır. VISEP çalışması 537 hasta ve 18 merkezin katılımı ile yapılmıştır. 28 günlük mortalitede ve organ yetmezliği skorunda yoğun insülin tedavisi alan grup ile konvansiyonel tedavi alan grup arasında fark olmadığı açıklanmıştır. GLUCONTROL çalışması ise 1101 hasta ve 21 merkezin katılımı ile Avrupa'da yapılmış bir çalışmadır. Yine sonuçta iki tedavi grubu arasında yoğun bakım mortalitesi açısından fark bulunamamıştır. Yani tek merkezli ve önce cerrahi daha sonra karışık yoğun bakım ünitelerinde yapılan ilk çalışmanın sonuçları, çok merkezli ve karışık hasta popülasyonu ile yapılan çalışmalar ile doğrulanamamıştır (11, 12, 20, 21).

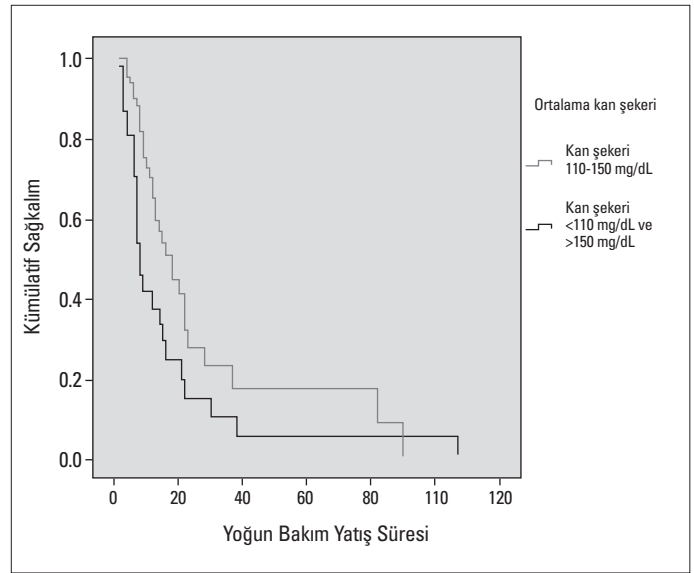
Van den Bergh'e'nin her iki çalışmasında da yoğun insülin tedavisi alan grupta hipoglisemi sık görülmüştür (cerrahi hastalarda %5.1 vs %0.8 ve dahili hastalarda %18.7 vs %3.1). Özellikle dahili hastalarda hipogliseminin sık görülmesinin sebebi sepsisin daha sık görülmesine, renal replasman tedavisi ve inotropik destek tedavisinin daha sık gerekmesine bağlanmıştır (14, 22). VISEP ve GLUCONTROL çalışmaları ciddi hipoglisemi oranının yoğun insülin tedavisi alan grupta çok fazla olması nedeniyle erken sonlandırılmıştır (VISEP'te %17 vs %4,1; GLUCONTROL'de %9.8 vs %2.7) (20, 23).

Son zamanlarda 29 randomize kontrollü çalışmanın baz alınarak yapıldığı bir meta-analizde de yoğun insülin tedavisi alan grupta mortalite açısından fark saptanmamıştır. Analiz dahili, cerrahi, mikst hasta subgrupları açısından da tekrarlandığında yine anlamlı bir fark bulunamamıştır. Sonuçta yoğun insülin tedavisinin mortaliteye etkisini gösteren ve gösteremeyen çalışmaların bir çok yönden birbirlerinden farklılıkları veya eksiklikleri olduğu gösterilmiştir. Örneğin VISEP ve GLUCONTROL çalışmasının yeterli güçte bir çalışma olmadığı, bazal %25 mortalite üzerine %5 mortalite farkını gösterebilmek için ( $\alpha < 0.05$  ve %80) çalışmalara en az 2360 hastanın alınması gerektiği söylenmiştir. Çok merkezli çalışmalarda herkesin protokollere uyumunun ve bu uyumun gözlenmesinin zor olduğu belirtilmiştir. Kan glukoz ölçüm yöntemlerinin çalışmadan çalışmaya farklı olduğu hatta aynı çalışmada dahi merkezler arasında farklı yöntemler kullanıldığı gözlemlenmiştir. Özellikle yoğun insülin tedavisi sırasında verilen intravenöz glukozun veya parenteral nütrisyonun sonuçlara etkisi açıklanamamıştır (19, 24, 25).

Tüm bu tartışmaların ortasında 2009 yılında NICE-SUGAR çalışmasının sonuçları açıklanmıştır. Bu çalışma 6104 hasta ve 42 merkezin katılımı

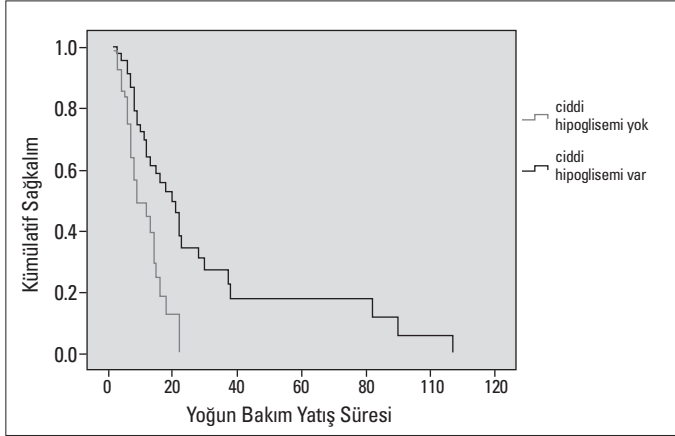
**Şekil 1. Ortalama kan şekeri ≤110 mg/dl ve >110 mg/dl olan hastaların sağkalm eğrileri**

	Ortalama kan şekeri ≤110 mg/dl n=7	Ortalama kan şekeri >110 mg/dl n=122	p değeri**
Yaşam süresi (gün)*	9 [0.5-17.5]	14 [11.0-17.5]	0.956
*Medyan [çeyreklerarası aralık] olarak belirtilmiştir **Log-rank test ile elde edilmiştir			

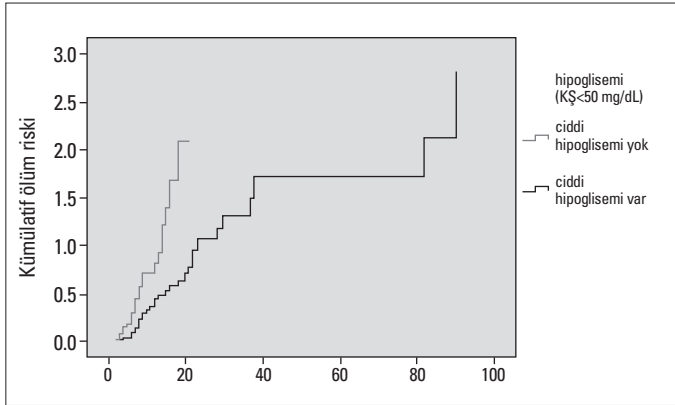
**Şekil 2. Ortalama kan şekeri 110-150 mg/dl olan hastaların sağkalm eğrileri**

	Ortalama kan şekeri 110-150 mg/dl n=74	Ortalama kan şekeri <110 mg/dl >150 mg/dl n=55	p değeri**
Yaşam süresi (gün)*	18 [13-23]	8 [1-6]	0.005
*Medyan [çeyreklerarası aralık] olarak belirtilmiştir **Log-rank test ile elde edilmiştir			

ı ile gerçekleşmiş randomize, kontrollü bir çalışmadır. Dahili ve cerrahi hastalar karışık alınmıştır. Yoğun bakım ünitesinde 3 gün veya daha fazla kalacağı beklenen hastalar ilk 24 saat içinde iki gruba randomize edilmiştir. Yoğun insülin tedavisi alan grupta kan şekeri 81-108 mg/dL arasında, konvansiyonel tedavi grubunda ise 180 mg/dL ve altında tutulmaya çalışılmıştır. 90 günlük mortalite primer sonlanım noktasıdır. Yoğun insülin tedavisi alan grupta daha yüksektir (%27.5 vs %24.9; OR:1.14 %95 CI 1.02-1.28; p=0.02). Sonuç cerrahi ve dahili hastalar için değişmemek-



**Şekil 3. Ciddi hipoglisemisi olan hastalarla hipoglisemisi olmayan hastaların sağkalım eğrileri**



**Şekil 4. Ciddi hipoglisemisi olan hastalarla hipoglisemisi olmayan hastaların ölüm riski eğrileri**

	Ciddi hipoglisemisi olmayan hastalar	Ciddi hipoglisemisi olan hastalar	p**
Yaşam süresi (gün)*	9 [4-15]	20 [14-26]	0.001

\*Medyan [çeyreklerarası aralık] olarak belirtilmiştir \*\*Log-rank test ile elde edilmiştir

tedir. Yoğun insülin tedavisinin yoğun bakım ünitesi ve hastane kalış süresine, mekanik ventilasyonda kalma süresine, renal replasman tedavisi ihtiyacına, pozitif kan kültürü oranına ve kan transfüzyon sıklığına bir etkisi olmamıştır. Kan şekeri 40 mg/dL ve altı olarak belirtilen hipoglisemisi yoğun insülin tedavisi alan grupta daha sık görülmüştür (%6.8 vs %0.5, OR: 14.7). Altgrup analizi yapıldığında travma hastalarında ve kortikosteroid kullanılan hastalarda yoğun insülin tedavisi ile mortalite daha az olma eğiliminde bulunmuştur. Sonuçta bu çalışma kritik hastada kan şekerinin 110 mg/dL altına düşürülmemesini ve 140-180 mg/dL arasında tutulmasını önermektedir (11, 20). Yine bu çalışmaya da değişik itirazlar gelmiştir. Kan glukoz ölçümünde farklı yöntemlerin kullanılması, merkezler arası farklılıklar, sıkı glukoz kontrolü yapılan grupta hedef glukozun 80-110 mg/dL olarak belirlenmesine rağmen bu grupta ortalama glukozun 115 mg/dL olarak tutulabilmesi, konvansiyonel grupta da hedef 180 mg/dL ve altında olmasına rağmen ortalamının 144 mg/dL gibi bir düşük değerde tutulması, sonuçta iki grup arasındaki farklılığın yeterli olarak ortaya konulamamasına neden olarak sayılmıştır (19, 25).

Sonuçta yapılan tüm çalışmalardaki farklılıklar hasta popülasyonunun farklılığına, tedavi protokollerine, hastaların ağırlığına ve mortalite oranlarına, ulaşılabilen ve hedeflenen glukoz değerlerine, uygulanan nutrisyon yöntemine ve en önemlisi kan glukozunu ölçme yöntemine

bağlı olabilir. 2001'deki Van den Berghe çalışmasında glukozu arteriyel kandan ve arteriyel kan gazı analiz cihazı ile ölçülmüştür (13). Bir çok çalışmada ise kapiller kan ve yatak başı ölçüm cihazları kullanılmaktadır. Ölçümlerde değişik yöntemlerin kullanılması değişik glukoz ölçüm sonuçlarına ve değişen miktarlarda insülin kullanılmasına neden olmuştur.

Glukometreler kan gazı analiz cihazından ve santral laboratuvar analiz cihazlarından daha az değerlidir. Bir çalışmada glukometre ile yapılan kan glukozu ölçümleri arasında farklı 17 glukometre kullanıldığında %12-14 arasında ölçüm farkı ortaya çıkmıştır. Glukometre genellikle gerçek glukoz değerinden daha yüksek ölçer. Bu da hastanın daha fazla insülin almasına ve daha sık hipoglisemiyeye girmesine neden olabilir. Glukometreler için genellikle kabul edilen güvenilirlik aralığı; glukoz  $\geq 75$  mg/dL iken  $\pm 20\%$  doğrulukla kan glukozunu ölçmesi, glukoz  $< 75$  mg/dL iken ise  $\pm 15$  mg/dL farkla ölçmesidir.

Hastaya ait özelliklerde glukometrenin yanlış ölçüm yapmasına neden olabilir. Bazı glukometreler hematokrit ve parsiyel oksijen basıncından etkilenir. Hipotansif hastalarda kapiller kan glukoz ölçümleri yanlış sonuç verir ve bu grup hastada en doğru ölçüm arteriyel kandan ölçüm yapılmasıdır. Aynı zamanda venöz, arteriyel, kapiller kan glukoz değerleri birbirinden farklıdır. Bu fark açıklıkta en az, tokluk ölçümlerinde en fazla olmaktadır. Tokluk kapiller glukoz değeri venöz glukoz değerinden 20-25 mg/dL daha fazla ölçülebilir. Diğer bir faktörde hematokrit değeri normal iken bakılan plazma glukoz değerinin kan glukoz değerinden %11 daha yüksek olmasıdır (26-28).

Bizim çalışmamıza gelince; bariz bir protokolümüz olmamakla birlikte hastaların kan glukoz değerlerini belli bir hedef glukoz değerleri içerisinde (110-150 mg/dL) tutmaya çalıştık. Bunda da başarılı olduğumuzu gördük. Hastaların günlük ortalama kan şekeri değerleri 138 (128-161) mg/dL idi. Bu da bir çok çalışmada önerilen hedef değerler içerisinde idi. Glukoz kontrolü için hastalara insülini bir çok çalışmada önerildiği gibi ya volumetrik pompalar ile serum fizyolojik içerisinde veya perfüzer ile saf kristalize insülin olarak intravenöz yol ile verdik. Kan glukozu ölçümlerimizi genellikle yatak başı ve glukometre ile yaptık. Özellikle hipotansif, şokta veya yüksek doz vazopressör kullanması nedeni ile perifer dolaşımı bozulan hastalarda santral kateterden alınan kandan ya yatak başı ölçerek veya merkez laboratuvara göndererek ölçüm yapmaya çalıştık. Günde en az bir kez günlük alınan biyokimya tetkiki içerisinde bakılan kan glukoz değerini glukometre ölçümü ile karşılaştırdık. Çalışmada hipoglisemisi sıklığımız %38 (49 hasta) ve hasta başına ortalama 2 hipoglisemisi atağı şeklinde idi. Bu oran yüksek görülmekte birlikte yatış günü başına hipoglisemisi atağı bakıldığında 1000 yatış günü için 80.1 hipoglisemisi atağı (118 atak/1473 toplam yatış günü) geliştiği görüldü. Bu değer oldukça düşük bir değeri. Yapılan bir çok çalışmada olduğu gibi mortalite üzerine ortalama kan glukoz değerinin etkisi olmadığını ( $p=0.182$ ); ama hipoglisemisi atağının etkisi olduğunu ( $p=0.012$ ) gösterdik. Yine yoğun bakımda yatan hastalarda kan glukoz değerinin 110-150 mg/dL arasında tutulmasının yoğun bakımda sağ kalım şansını artırdığını gösterdik ( $p=0.005$ ).

Bu çalışmada bir çok çalışmada olduğu bir takım kısıtlılıkları vardır. Tek merkezli, retrospektif yapılan bir çalışmadır. Kontrollü, randomize ve çok merkezli bir çalışma olmadığı için güvenilirliği ve genellenebilirliği oldukça düşüktür. Kan glukozu ölçümü için glukometre kullanılmıştır. Yukarıda da bahsedildiği gibi bu yöntemle kan glukoz ölçümü güvenilirliği en az olan yöntemdir. Ama pratik olması, hemen sonuç vermesi, çok miktarda kan gerektirmemesi gibi nedenlerle tercih edilmiştir. Ülkemizde Sosyal Güvenlik Kurumunun yarattığı geri ödeme problemleri nedeniyle de yoğun bakımda yatan tüm hastalarda yakın kan glukoz takibinin biyokimyasal testlerle yapılması zor gözükmektedir. Ayrıca Türkiye'de bir çok yoğun bakım ünitesinde şu an var olan perso-

nel şartları ile sıkı glisemik kontrol yapılabilmesi mümkün gözükmemektedir. Yurt dışı kaynaklı yayınlara bakılırsa sıkı glisemik kontrol uygulanan yoğun bakım ünitelerinde protokollerin uygulanması ve kan glukoz takipleri hemşireler tarafından yapılmaktadır (29-31). Bu ünitelerdeki hemşire: hasta oranları ise 1:1 veya 1:2 oranındadır. Bizim ünitemizde hemşire: hasta oranı 1:3 hatta bazen 1:4 olmaktadır. Gece nöbet şartlarında tek hekim ve az sayıda hemşire kalan ünitelerde sıkı glukoz kontrolünün sağlanması biraz zor gözükmektedir.

### Sonuç

Yoğun bakım ünitelerinde glisemik kontrolün etkilerini inceleyen çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Henüz yoğun bakım ünitelerinde mortalite ve morbiditeyi azaltacak net bir hedef kan glukoz değeri ortaya konulamamıştır. Ancak en azından  $\leq 180$  mg/dL olması önerilmektedir. Bizim çalışmamızda da kan şekerinin 110-150 mg/dL olmasının yoğun bakım ünitesinde sağkalım süresini artırdığı gösterilmiştir. Bu şartlarda her bir yoğun bakım ünitesi kendi koşullarına, kaynaklarına uygun bir hedef glukoz seviyesi belirlemeli, ciddi hipoglisemi yaratmadan bu hedefe ulaşacak protokoller geliştirmeli veya kullanmalıdır.

### Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

### Kaynaklar

- Montori VM, Bistran BR, McMahon MM. Hyperglycemia in acutely ill patients. *JAMA* 2002; 288: 2167-9.
- Vanhorebeek I, Van den Berghe G. Diabetes of injury: novel insights. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006; 35: 859-72.
- Sakharova OV, Inzucchi SE. Endocrine assessments during critical illness. *Crit Care Clin* 2007; 23: 467-90.
- 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.
- Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care* 2004; 27: 553-91.
- Langouche L, Van den Berghe G. Glucose metabolism and insulin therapy. *Crit Care Clin* 2006; 22: 119-29.
- Krinsley JS, Grover A. Severe hypoglycemia in critically ill patients: risk factors and outcomes. *Crit Care Med* 2007; 35: 2262-7.
- Surviving sepsis campaign statement on glucose control in severe sepsis (June 2009); [http://www.survivingsepsis.org/About\\_the\\_campaign/Documents/](http://www.survivingsepsis.org/About_the_campaign/Documents/)
- Gale SC, Sicoutris C, Reilly PM et al. Poor glycemic control is associated with increased mortality in critically ill trauma patients. *Am Surg* 2007; 73: 454-60.
- McCowan KC, Malhotra A, Bistran BR. Stress induced hyperglycemia. *Crit Care Clin* 2001; 17: 107-24.
- The NICE-SUGAR Study Investigators, 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.
- Devos P, Preiser JC. Is it time for implementation of tight glycaemia control by intensive insulin therapy in every ICU? *Crit Care* 2006; 10: 130.
- Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359-67.
- 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.
- Rodbard HW, Blonde L, Braithwaite SS et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2007; 13: 1-68.
- American Diabetes Association standards of medical care in diabetes-2008. *Diabetes Care* 2008; 31: S12-54.
- 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* 2006; 29: 1955-62.
- Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 933-44.
- Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM, et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ* 2009; 180: 821-7.
- Rabinstein AA. Hyperglycemia in critical illness: lessons from NICE-SUGAR. *Neurocrit Care* 2009; 11: 131-2.
- Arabi YM, Dabbagh OC, Tamim HM, et al. Intensive versus conventional insulin therapy: a randomized controlled trial in medical and surgical critically ill patients. *Crit Care Med* 2008; 36: 3190-7.
- Van den Berghe G, Wilmer A, Milants I, et al. Intensive insulin therapy in mixed medical/surgical intensive care units: benefit versus harm. *Diabetes* 2006; 55: 3151-9.
- Bellomo R, Egi M. What is a NICE-SUGAR for patients in the intensive care unit? *Mayo Clin Proc* 2009; 84: 400-2.
- Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart GK, et al. Blood glucose concentration and outcome of critical illness: the impact of diabetes. *Crit Care Med* 2008; 36: 2249-55.
- Marik PE, Preiser JC. Toward understanding tight glycemic control in the ICU: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2010; 137: 544-51.
- Vlasselaers D, Herpe TV, Milants I, et al. Blood glucose measurements in arterial blood of intensive care unit patients submitted to tight glycemic control: agreement between bedside tests. *J Diabetes Sci Technol* 2008; 2: 932-8.
- Kulkarni A, Saxena M, Price G, et al. Analysis of blood glucose measurements using capillary and arterial blood samples in intensive care patients. *Intensive Care Med* 2005; 31: 142-5.
- Finkielman JD, Oyen LJ, Afessa B. Agreement between bedside blood and plasma glucose measurement in the ICU setting. *Chest* 2005; 127: 1749-51.
- Van den Berghe G, Schetz M, Vlasselaers D, et al. Clinical review: Intensive insulin therapy in critically ill patients: NICE-SUGAR or Leuven blood glucose target? *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3163-70.
- Wilson M, Weinreb J, Hoo GW. Intensive insulin therapy in critical care: a review of 12 protocols. *Diabetes Care* 2007; 30: 1005-11.
- Osborne RC, Cook CB, Stockton L, et al. Improving hyperglycemia management in the intensive care unit: preliminary report of a nurse-driven quality improvement project using a redesigned insulin infusion algorithm. *Diabetes Educ* 2006; 32: 394-403.