

Hastanede Yatan Hastada İnsülin Terapisi

Inpatient Insulin Therapy

Susan SHAPIRO BRAITHWAITE^a

^aDivision of Endocrinology,
University of North Carolina-
Chapel Hill, Chapel Hill, North Carolina,
USA

Yazışma Adresi/Correspondence:
Susan SHAPIRO BRAITHWAITE, MD,
FACP, FACE, Clinical Professor of
Medicine, University of North Carolina-
Chapel Hill, Division of Endocrinology,
8027 Burnett-Womack, CB 7172,
160 Dental Circle, Chapel Hill,
NC 27599-7172, USA
sbraithw@med.unc.edu

Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity
2008, 15:159–166

© 2008 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins
1752-296X

Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity
TÜRKÇE BASKI Cilt 3, Sayı 1, 2008.

ÖZET Derlemenin amacı: Belçika, Leuven’de yer alan cerrahi yoğun bakım ünitesinin 2001 tarihli raporunda 80-110 mg/dl kan glukozu hedefleyen intravenöz insülin infüzyonu hasta mortalite ve morbiditesini düşürdü. Sonraki araştırmalar diğer yataklı tedavi ortamlarında istenen sağlık sonuçlarına ulaşmak için gereken veya yeterli olan glisemik hedefleri tanımlamada başarısızlığa uğradı, fakat çok miktardaki kanıt hastane sonuçlarının hiperglisemiyle ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. **Son bulgular:** Son literatür bilgileri gözlemsel hipoglisemi bulgusunu genel tıbbi yoğun bakım ünitesinde mortalitenin bağımsız ön habercisi olarak tanımlamaktadır; ilk manuel algoritmalarla karşılaştırıldığında bilgisayarlı intravenöz insülin algoritmaları performansının üstünlüğü; kardiyotorasik cerrahi hastalarında intravenöz insülin infüzyonu yoluyla öglisemi indüksiyonunun ardından glisemik hedeflerin devamlılığı için planlanmış bazal prandial düzeltme subkutan insülin analog terapisine erken geçişin kabulü; bazal prandial düzeltme terapisi ile karşılaştırıldığında değişken ölçekli insülinin daha düşük nitelikte olması ve hastane ortamında diabetes hastasının kendi kendine tedavisinin geçerliliği güncel literatürde yer alan konulardır. **Özet:** Gelişmiş insülin uygulaması stratejilerinin geliştirilmesiyle hipoglisemi problemleri ve glisemik kontrol değişkenlikleri azalmaktadır. Araştırmacılar ve bakım hizmeti sunanlar hasta sonuçlarını optimum hale getirmek için glisemik hedeflere ulaşmalıdırlar.

Anahtar Kelimeler: Bazal-prandial-düzeltilme terapisi, diabetes hastasının kendi kendine tedavisi, hipoglisemi, insülin analogları, intravenöz insülin infüzyonu

ABSTRACT Purpose of review: In a 2001 report from a surgical intensive care unit in Leuven, Belgium, intravenous insulin infusion targeting blood glucose 80–110 mg/dl reduced patient mortality and morbidities. Subsequent research has failed to define glycemic targets necessary or sufficient for attainment of desired health outcomes in other inpatient settings, but a large body of evidence suggests hospital outcomes are related to hyperglycemia. **Recent findings:** Recent literature describes observational evidence for hypoglycemia as an independent predictor of mortality in a general medical intensive care unit; superiority of performance of computerized intravenous insulin algorithms in comparison to earlier manual algorithms; acceptability of early transition to scheduled basal prandial correction subcutaneous insulin analog therapy for maintenance of glycemic targets after induction of euglycemia by intravenous insulin infusion, among cardiothoracic surgery patients; inferiority of sliding scale insulin compared to basal prandial correction therapy; and feasibility of diabetes patient self-management in the hospital setting. **Summary:** With development of improved insulin administration strategies problems of hypoglycemia and variability of glycemic control are reduced. Investigators and care providers need to achieve glycemic targets to optimize patient outcomes.

Key Words: Basal-prandial-correction therapy, diabetes patient self-management, hypoglycemia, insulin analogs, intravenous insulin infusion

Türkiye Klinikleri J Endocrin 2010;5(1):24-32

Belçika, Leuven’de¹ 2001 yılında gerçekleştirilen ve çığır açan rando-
mize çalışmada konvansiyonel kontrolle karşılaştırılan ve 80-110
mg/dl kan glukozu hedefleyen katı glisemik kontrol politikası, cerra-

hi yoğun bakım ünitesinde mortalite ve morbiditelerde azalma sağladı. Bununla birlikte aynı merkez tıbbi yoğun bakım ünitesinde tedavi amaçlı grupta mortalite avantajı gösteremedi.^{2,3} Avrupa VISEP ve Glukontrol çalışmalarının her ikisi de sonlanım avantajı göstermeden tamamlandı, fakat katı glisemik kontrol için randomize edilen gruplarda hipoglisemide artış kanıtları ortaya koydu.^{4,5} Hipoglisemi, diğer araştırmacıların Leuven, Belçika cerrahi yoğun bakım ünitesi çalışmasında faydalı olduğu gösterilen kontrol seviyesini tekrarlama kararlarına sınır getirdi.⁶ Bununla birlikte uzun süreli Portland kardiyak cerrahi çalışması DIGAMI 1 ve çok sayıda gözlem bulgusu, katı glisemik kontrolün hastane sonuçlarında önemli olabileceği olasılığını desteklemektedir.^{7,8}

Kanıtlar ve çelişkiler katı glisemik kontrol için hasta seçimi, potansiyel faydalar ve mekanizmalar,^{9,10} glisemik hedefler ve kritik bakım ortamındaki tedavi stratejileri,^{2-4,6,11-17} kalp cerrahisi,^{18-20,210,22,23,24**} nonkardiyak, nonvasküler cerrahi,^{26,27} miyokard infarktüsü,²⁸⁻³² travma,³³⁻³⁸ kalp yetmezliği,^{39,40} pnömoni,^{41,42} kronik obstrüktif akciğer hastalığı^{43,44} ve felç⁴⁵⁻⁴⁸ konularını çevrelemektedir. Glisemik hedefler dikkate alındığında birçok ABD hastanesinde kullanılan plazmayla ilişkili ölçümlerin Leuven çalışmasında kullanılan tam kan bulgularından daha büyük olduğunu tanımlamak önemlidir.⁴⁹

Glisemik kontrolde ilerleme sağlanması bakım standartlarında uzlaşmayı,^{50,51} performans değerlendirmesini (glucometrikler)^{52*,53*} ve maliyet-fayda analizini^{54,55*,56} gerektirir. Glisemik hedeflere ulaşılmasını sınırlayan temel faktör olan hipogliseminin mortalite artışıyla bağlantılı olduğu defalarca gösterilmiştir.^{57,58**} Ölümcül olmayan hipoglisemi sekelleri tanımlanmıştır.⁶⁰ Hipoglisemi ile ilgili populasyon ölüm (fatalite) oranının doğru değerlendirilmesi ve nedensel bağlantısının kanıtlanması zor olabilir. Karma erişkin yoğun bakım ünitesinden elde edilen vaka-kontrol analizinde retrospektif olarak gözlenen mortalite oranları, şiddetli hipoglisemisi olan 102 hastada %55.9 ve 306 kontrolde %39.5 idi (P= 0.0057). Çok değişkenli lojistik regresyon analizindeki şiddetli hipoglisemi (plazma glukoza 40 mg/dl'nin altında) bu çalışmada

da bağımsız mortalite belirteci olarak ortaya çıktı (fark oranı, 2.28; güvenlik intervali %95, 1.41–3.70; P=0.0008).^{58**} Şiddetli hipoglisemi örnekleri subkutan regüler insülin (%55.9), intravenöz regüler insülin (%17.5), glargin (%5.9), herhangi bir insülin (%72.5) ve oral antihiperglisemik ajan (%2.9) kullanımından sonraki ilk 12 saat içinde ortaya çıktı. Hipoglisemi riskini artırmadan hiperglisemiyi azaltacak insülin tedavi stratejilerinin geliştirilmesi büyük öncelik taşımaktadır.

İNTRAVENÖZ İNSÜLİN İNFÜZYONU STRATEJİLERİ

İnsülin infüzyon algoritmaları genel olarak glisemik hedeflere ulaşmak amacıyla bir sonraki insülin infüzyon hızını ve kan glukoza test zamanını tayin etmek için önceki kan glukoza, insülin infüzyon hızı, şimdiki kan glukoza ve testler arasındaki zamanı kullanan kurallardan oluşur.^{61,62**} Aynı popülasyonda kullanılan protokollerin başa baş karşılaştırması yayınlanmamıştır. Mevcut algoritmaların çoğu infüzyon hızının hedeflenmesine veya tekrarlayan düzeltmeler için insülin infüzyon hızının sürekliliğine göre sınıflandırılabilirler (sıra-sıyla infüzyon hızı ve idame hızı algoritmaları).⁶⁵

İnfüzyon hızı algoritmaları her insülin infüzyon hızını önceki infüzyon hızında artan düzenlemeler yaparak belirler ve bazen hasta bakım personelinin niteliksel değerlendirmelerine ihtiyaç duyar.^{1,8,77} Daha detaylı infüzyon hızı modeli algoritmaları önceki infüzyon hızının büyüklüğü ve kan glukoza değişiklikleri hızına bağlı olarak önceki infüzyon hızında basamaklı bir artışı içerir.⁶⁹ Belçika, Leuven algoritmasının bir başka hastanede uygulanması 30 hastanın 18'inde gerçekleştirilen ölçümlerin %1.8'inde 60 mg/dl veya altında hipoglisemi ve 6 hastadaki ölçümlerin %0.1'inde 40 mg/dl veya altında kan glukoza ile sonuçlandı; hedef alınan 81-110 mg/dl aralığı içinde total protokol uygulama zamanının sadece %42'si harcandı.⁷⁷ Yirmi hastayı tedavi etmek amacıyla infüzyon hızı modeli algoritmasını kullanan araştırmacılar hem beş hastada yedi kez ortaya çıkan 2.5 mmol/l altında hipoglisemi hem de 8-10 mmol/l aralığında %38.7 ölçüm hızı rapor ettiler ve daha geniş bir glisemik kontrol çalışmasının incelikli bir insülin al-

goritması gerektirdiği sonucuna vardılar.⁶ Bilgisayarlaşmaya rağmen, infüzyon hızı algoritmasını kullanan sıkı bir kontrolün ciddi vakalarda özellikle tedavinin erken evrelerinde güvenli olması zor olabilir.⁸²

İdame hızı algoritmaları ilk olarak tıbbi hastalık, karbohidrat alımı ve eş zamanlı terapinin çevre şartları altında sürdürülme ihtiyacının oluşturulması veya algoritma altında bir sonraki çarpan veya kolon tayininin belirlenmesi ile uğraşır. İdame hızı, çarpan veya kolon tayininin belirlenmesi kuralı, kan glukozu değişim hızını veya fraksiyonel değişimini içerir, önceki infüzyon hızı veya önceki çarpanı gerektirir ve yeni çarpan, kolon tayini veya her tekrarın sonunda hesaplanmış idame hızının belirlenmesinden oluşur. Ardından bir sonraki infüzyon hızı idame hızıyla orantılı olacak şekilde tayin edilir veya çarpan ya da kolon tayinine göre saptanır ve aynı zamanda mevcut kan glukozunun hedeften uzaklığı ile orantılıdır. İdame hızı algoritmaları genellikle doz belirleme algoritmalarıdır ve bu sayede hasta bakım personelinin yorum yükü azaltılabilir. İdame hızı algoritmaları aralıklı karbohidrat alımı için gereken içeriği öngöremezler, fakat bunun yerine sürekli karbohidrat alımı veya hiç karbohidrat alınmaması sırasında gerek duyulan idame ihtiyacını saptarlar ve gerekli olduğunda uygun düzeltici eylemlerle ilgili yol gösterirler

İdame hızı algoritmalarının bilgisayarlı ortama aktarılması cerrahi yoğun bakım ünitesi, tıbbi-cerrahi yoğun bakım ünitesi ve kardiyotorasik hastaların tedavisinde tatmin edici glisemik sonuçlar vermiştir.^{62,70,72,88} İnfüzyon hızı modelinin manuel protokolüyle karşılaştırıldığında Vanderbilt Üniversitesinin Bode ve ark.nın ilk protokolü üzerindeki değişikliklerini yansıtan bilgisayar-tabanlı protokol⁸⁹ insülin infüzyonunun başlamasını hızlandırdı ve beş ölçüm gününde 70 ile 109 mg/dl arasındaki glukoz değerleri yüzdesinde %29.3'ten %37.7'ye giden iyileşme sağladı (P=0.006) ve her grupta %0.2 oranında hipoglisemi (<40 mg/dl) ortaya çıktı.^{62,70} Clarion idame hızı algoritmasının protokolün uygulanmasından önce ve sonra 3 aylık yoğun bakım ünitesi ölçümlerinin karşılaştırılmasında çarpan yöntemi kullanılarak komputerizasyon

yonu >110 mg/dl (üstünde) kan glukoz ölçümü yüzdesinde %51.5'ten %31.5'e doğru bir iyileşme gösterdi (P<0.001). Ekim 2004 ile Mart 2006 arasında iki hastanede 2398 yoğun bakım ünitesi hastasında glisemik kontrol tayinindeki etkinlik ve güvenlik 177 279 kan glukoz ölçümünün %61'inin 80-110 mg/dl arasında, ortalama kan glukozunun %106.5 (ortanca değer 98.0, Standart Sapma 39.1 mg/dl) ve 50 mg/dl'nin altındaki hipoglisemi sıklığının %0.4 olması bulguları ile gösterildi.^{72,87}

Bazı algoritmalar hipogliseminin önlenmesi için önceden önleyici bolus dekstroz infüzyonuna ihtiyaç duyarlar. Algoritma parametrelerinin relatif katılığı bu modelin olumsuz özelliğidir. Çarpan algoritmalarının çoğuna ait tasarımların belirgin şekilde yüksek hedef aralığını oluşturmaya çalışan revizyonları içermediği görülmektedir ve spesifik olarak ketoasidoz ile hiporozmolar hiperglisemik durumların başlangıç tedavisinin uygulanabilirliği rapor edilmemiştir. Karbohidrat alımındaki değişikliklerin önceden tahmin edilememesi birçok algoritmanın intravenöz insülin infüzyonu için Aşıl topuğudur. Gelecekte model öngören algoritmalar ve karbohidrat alımındaki değişikliklere cevaplılığı içeren algoritmalar daha ileri gelişmeler için olağanüstü umut vermektedir.^{71,73,87}

■ SUBKUTAN İNSÜLİN DÜZENLEMESİ STRATEJİLERİ

Subkutan yolun hastanede insülin uygulamasında önde gelen yöntem olmaya devam etmesi olasıdır. Kısa bir makale glisemik hedeflere ulaşmada planlanmış rejimlerin etkinliğini ve değişebilen skalalı insülinin etkisizliğini göstermektedir.^{80,90,91,92,93,94,95-99,100,101}

■ ÖĞÜNLERİNİ KISIM KISIM YİYEBİLEN VEYA BOLUS ENTERAL BESLENME ALAN HASTALAR

Yiyen hastalarda hastane hiperglisemisi tedavisindeki optimal yöntem temel ihtiyaçları karşılamak için günde iki kez orta etkili insülin veya günde bir veya iki kez uzun etkili insülin analogu vermek suretiyle yemekler arasında ve gece boyunca insülin ihtiyacını karşılamak ve yemekleri kapsayan ve yemek öncesi hiperglisemiyi düzelteren hızlı etkili insülin analogu vermektir. Bu reçeteleme tarzı

'bazal-prandial düzeltme' terapisi olarak adlandırılır.^{102,103} Bazal insülin direktifi tip 2 diabet durumunda ağızdan hiçbir şey alınmaması halinde [nihil-per-orem (NPO)] dozu kesmek veya azaltmak veya tip 1 diabette ağızdan hiçbir şey alınmaması durumunda dahi dozu kesmemek şeklinde verilebilir. Prandial insülin direktifi NPO durumunda dozu kesmek ve bazı vakalarda yemek öncesi glukoz için tanımlanmış eşikte dozu azaltmak şeklinde verilebilir. İnsülin düzeltme dozu direktifleri düzeltme dozunun prandial insülinle birlikte verilmesi ve bazen, muhtemelen modifiye edilen dozajlarda, uykuya giderken ve uykunun yarısında yığılmadan kaçınmaya özen göstererek verilmesini içeren bir zamanlamaya sahiptir. Düzeltme dozu insülininin uykuya giderken ve uykunun ortasında uygulanıp uygulanmaması kararında hızlı kontrol sağlamanın faydaları hipoglisemi riskine ağır basmaktadır. Uygun düzeltme insülini dozları hem kan glukozu yükselmesi hem de günlük insülin dozu ile orantılıdır ve gün içinde hipogliseminin ortaya çıkış zamanı ve hastanın hipoglisemi için bireysel risk faktörlerine ayrıca dikkat edilmelidir. Prandial doz ve düzeltme dozu oral alımla ilgili belirsizliğin olduğu vakalarda yemeğin başlamasından 20 dakika sonrasına kadar ertelenebilir.^{92D} İnsülin, genellikle yemekten önce ve uykuya giderken ve bazen uykunun ortasında kan glukozu takibi için ilave direktifler gerektiren tedavi planının bir parçası olarak düzenlenir; yardım çağrısı gerektiren koşulları belirleyen alarm parametreleri; hipoglisemi tedavi protokolü; hasta eğitimi direktifleri; ve A1C testinin ölçüm direktifleri tedavi planının diğer parçalarıdır. Bazı kurumlarda tedavi planı girilen numaralar ve kontrol kutuları aracılığıyla direktif setinde iletilmektedir.^{94*,103}

Düzeltilme dozu terapisi bazal-prandial-düzeltilme dozu terapisinin en az önemli bileşenidir. Bazal ve prandial insülininin istenen programlanmış dozları intravenöz insülin infüzyonunun değişimine veya uygulamaya göre belirlenir fakat uygulamanın geri kalanı boyunca revize edilmesi gerekir. Birçok hastada programlanmış insülinin dağılımı %50'ye kadar bazal insülin ve en az %50 prandial insülin şeklindedir. Renal veya hepatik yetmezliği olan veya kortikosteroid tedavisi alan hastalar ge-

nellikle %50'nin üzerinde prandial insüline ihtiyaç duyarlar.

Şikago'daki Kuzeybatı grubu 80-150 mg/dl kan glukozu hedeflediklerini rapor etmekte ve ihtiyacı belirlenemeyen hastalar için vücut ağırlığına dayanan başlangıç dozu ilkelerini kullanmakta (tip 2 diabete olan hastalar için 0.5 ünite/kg ve tip 1 diabete olan veya önceden diabet hikayesi olmayan hastalar için 0.3 ünite/kg), günlük planlanmış insülin dozu dağılımını glargin olarak verilen %50 bazal insülin ve aspart olarak verilen ve üç öğün arasında eşit olarak dağıtılan %50 prandial insülin olarak belirlemektedirler. Araştırmacılar dozların bireylere göre belirlenmesinde önceden diabet hikayesinin olması, ayaktan tedavide hipoglisemi rejimi, cerrahi stres, eş zamanlı olarak kullanılan ilaçlar ve kalori alımı gibi klinik değişkenlerin dikkate alınmasına vurgu yapmaktadırlar. Haziran 2004 ile Haziran 2005 arasında yataklı glukoz tedavi servisi (GMS) ile konsültasyon programının başlamasının ardından %61'i erkek olan ve %42'si kardiyovasküler cerrahi servisindeki konsültasyon sırasında görülen 922 hastadan subkutan insülin tedavisi sırasında elde edilen 18.067 kapiller kan glukozu ölçümü, GMS'in oluşturulmasından önce 1-30 Eylül 2003 tarihleri arasında aynı cerrahi servislerinde elde edilen 2379 kapiller kan glukoz ölçümü sonuçları ile karşılaştırıldı. Müdahale ve kontrol gruplarında sırasıyla hipoglisemik aralıktaki (≤ 60 mg/dl) ölçümlerin yüzdesi %1.3 ve %1.4, hedef aralıktaki ölçümler %58.6'ya karşılık %48.4 ve kan glukozu ortalamaları 145.6 ± 55.8 ile 163.5 ± 68.3 idi.^{94*}

Gün boyunca yükselen hipergliseminin düzeltilmesi için aşırı dozlarda reçete edilen glargin veya detemir gibi uzun etkili insülinler gece boyunca saatlik bazal gereksinimden daha fazlasını sağlayabilir. Gece boyunca düzeltme ile günlük olarak yemekle bağlantılı alevlenme şeklinde ortaya çıkan hiperglisemi yemek öncesi prandial insülin uygulamasıyla daha iyi önlenebilir.^{92*,93} Hem yataklı hem de ayaktan tedavi ortamlarındaki hipoglisemi ve glisemik hedeflere ulaşma başarısızlığı uygun prandial dozun atlanmasına veya önceden karıştırılan insülinin 'şemsiye' prandial içeriğinin riskli kullanımına bağlanabilir.⁹⁸

St. Louis Barnes Hastanesinden Grainger ve ark.⁹⁷ aralıklı olarak bolus enteral tüp beslemesi yapılan hastalarda bazal ve nutrisyonel insülin sağlama rejimini açıklamaktadırlar. Vücut kitle indeksi 30 kg/m²'nin altında olan hastalar için 10 ünite ve 30 kg/m² ve üstünde olan hastalar için 20 ünite günlük glargin dozu ile insülin başlandı. Bolus tüp beslemesi her 4 saatte bir verildi ve her besleme uygulanan insülinle birlikte öğün işlevi gördü. Hastalar karbohidrat alımı ve vücut ağırlığına göre temel nutrisyonel lispro dozları aldılar. Hastalar ayrıca kan glukozundaki yükselmenin büyüklüğü ve kendi vücut ağırlıklarıyla bağlantılı düzeltme dozları aldılar. Temel lispro dozu vücut kitle indeksi 30 kg/m²'nin altında olan hastalar için 15 g karbohidrat başına 1 ünite ve 30 kg/m² ve üstünde olan hastalar için 10 g karbohidrat başına 1 ünite olarak hesaplandı. Tüp beslenmesinin durdurulması durumunda temel lispro dozu kesildi fakat glargin dozu kesilmedi. Kardiyovasküler yoğun bakım ünitesinde 28 hastayı içeren müdahale grubu 24 hastalık kontrol grubuyla karşılaştırıldı. Hipoglisemi (glukoz ≤ 79 mg/dl) müdahale grubunda (%4.1) kontrol grubundan (%1.7, P=0.02) daha yaygındı, fakat hiçbir hipoglisemi sekeli rapor edilmedi ve hipoglisemik epizodların sadece %1'inde kan glukozu 65 mg/dl'nin altındaydı. Kan glukoz ölçümlerinin 80-140 mg/dl hedef aralığındaki yüzdesi sırasıyla %48.6'ya karşılık %8.26 (P değeri 0.01) ve ortalama kan glukoz değerleri sırasıyla 148.9 \pm 51'e karşılık 225.1 \pm 72 mg/dl idi (P<0.0001).

SÜREKLİ ENTERAL BESLEME

Uzun etkili insülin analogları enteral besleme kapsamında kullanıldıklarında özel riskler taşırlar. Eğer besleme aniden kesilirse yoğun bakım ünitesi dışındaki hasta potansiyel olarak saatler süren tanımlanmamış hipoglisemi riski altında kalır. Güvenliğin ön koşulu hastane, koğuş veya serviste herhangi bir subkutan insülin terapisi sırasında sürekli enteral beslemenin ani olarak kesilmesiyle başa çıkacak politikaların geliştirilmesi, test sıklığının artırılması ve beklenen insülin etkisi boyunca intravenöz %10 dekstroz sağlanması veya eşdeğer önlemlerdir.

Yoğun bakım çalışanları genellikle relatif stabil olan hastalarda sürekli enteral besleme sırasın-

da bazal ve nutrisyonel ihtiyaçların karşılanması için ani etkili insülinde yana tavır koyarlar. Her 6-8 saatte bir eşit dozlarda verilen orta veya kısa etkili insülin karışımı veya tek başına orta etkili insülin temkinli bir birikim sağlayabilir ve insülinin hipoglisemik etkisini sürekli olarak düz bir çizgide tutabilir.^{92*,99}

İNTRAVENÖZ İNSÜLİNDEN SUBKUTAN İNSÜLİNE GEÇİŞ

Geçiş stratejileri için çeşitli fikirler öne sürülmüştür.^{92*,94*,103} Kardiyak cerrahi sonrası üçüncü günün sabahında intravenöz insülin verilmesinin zaman içinde diabetli hastalarda mortalite dezavantajını belirgin şekilde azaltan insülin protokolünün önemli bir bileşeni olduğu belirtilmiştir.⁸ Bununla birlikte yoğun bakım ünitesi dışında intravenöz insülin terapisinin idamesi veya yoğun bakım ünitesindeki hastanın sadece postoperatif intravenöz insülin infüzyonunun sürekliliğinin sağlanması amacıyla denetim altına alınmasının birçok hastane için ulaşılabilir bir hedef olmadığı kanıtlanmıştır.

Kuzeybatı çalışması kısa süre önce kardiyotorasik cerrahi sonrasında yoğun bakım ünitesinden taburcu olma sırasında intravenöz insülinde subkutan bazalprandial-düzeltilme tedavisine geçiş yapan hastaların sonuçlarını açıkladılar. Sadece koroner arter baypas greftleme yapılan bu diabetli grupta mortalite yüzde sıfırdı. Hasta risk faktörlerini ayarlayan Ulusal Torasik Cerrahlar Birliği 2005 verilerine göre, önceden diabet tanısı alan ve koroner arter baypas greftlemesi yapılan hastalarda beklenen mortalite %2.1 idi (%0-8.24). Kuzeybatı çalışmasının erken geçişle tedavi edilen kardiyotorasik cerrahi grubunun tümünde, nondiabetik hastalarla karşılaştırıldığında diabetik hastalarda postoperatif mortalite (P= 0.04) ve pulmoner komplikasyon (P=0.02) oranları daha yüksekti, fakat çok değişkenli analizde diabet bağımsız olarak bağlantılı bir faktör değildi. Kurum açısından müdahale öncesindeki mortalite oranları açıklanmadı ve çalışmanın kontrol grubu yoktu, bu nedenle gelişmenin direkt olarak gösterilmesi mümkün olmadı. Diğer serilerde rapor edilen hiperglisemiye bağlı aşırı mortalite bu çalışmada gözlenmedi ve glise-

mik kontrolün sürekliliği için intravenöz insülin infüzyon terapisiyle öglisemi indüksiyonunun ardından planlı subkutan insülin stratejisinin kullanımını boyunca mükemmel sonuçlar rapor edildi.^{24**}

DEĞİŞEBİLEN SKALANIN İPTAL EDİLMESİ

Değişebilen skalalı insülin tedavisi kullanımının etkin olduğu hiçbir zaman gösterilmemiştir.^{90,96,100**},¹⁰⁴ Tek basamaklı komputere değişebilen skala direktif girişi, değişebilen skala monoterapi reçetelemesinin diabetle ilgili direktiflerin girilmesinde en az direnç gösteren yol haline gelmesi şeklinde olumsuz bir sonuca sahip olabilir.

Atlanta Grady Hastanesinde değişebilen skala tedavisini bazal-prandial-düzeltilme terapisi ile karşılaştırmak üzere tasarlanan ilk randomize çalışmada^{100**} diabet hikayesi olduğu bilinen ve 140 ile 400 mg/dl arasında kan glukozu ile kabul edilen hastalar randomize olarak günde dört kez değişebilen skalalı regüler insülin veya glargin ve glulisin kullanılan bazal bolus terapisine alındılar. Çalışmanın her kolunda vücut ağırlığına ve algoritmaya göre hipergliseminin şiddetine bağlı olarak dozlar ayarlandı. Bazal-bolus grubunda ağırlığa bağlı total günlük insülin dozunun %50'si prandial glulisindi ve hastaların yemek yiyemediği durumlarda kesildi. Bazal-bolus grubunda planlanmış glargin insülin için doz titrasyon kuralları vardı fakat glulisin için bu kurallar geçerli değildi ve değişebilen zemin algoritmasına göre dozlama ve zamanlama yapılarak hiperglisemi için suplemental glulisin dozlaması sağlandı. Değişebilen skala algoritması altında insülin zamanlaması ya yemek yeme (yemeklerle birlikte ve yatağa giderken verilen insülin) ya da oral alımın olmaması (6 saatlik intervallerle verilen insülin) şartlarına uygundu. İnsülin sensitivitesine göre değişebilen skalanın gösterilmesi için üç kolon mevcuttu ve hastanın cevabına göre yeni bir kolona atanmasına dair kolon değiştirme kuralları vardı. Değişebilen skalaya ayrılan grup için, değişebilen skala tedavisinde ortalama günlük glukozun 240 mg/dl'nin üzerine çıkması veya ardarda üç değer 240 mg/dl'nin üzerinde seyretmesi durumunda hastaları planlanmış insüline döndürmeye yönelik bir kurtarma planı önceden belirlenmişti. Terapinin hedefi açlık ve yemek ön-

cesi kan glukozunu hipoglisemi olmadan 140 mg/dl'nin altında tutmaktı.

Değişebilen skala grubundaki 9 hasta kan glukozunun 240 mg/dl'nin üzerine çıkması nedeniyle kurtarma planına ihtiyaç duydu ve değişebilen skaladan planlanmış insülin tedavisine dönüşten sonra kan glukozunda hemen düzelme görüldü. Bazal-bolus ve değişebilen skala gruplarının karşılaştırılmasında sırasıyla ortalama kalış süresi 5.3±4'e karşılık 5.1±6 gün, girişteki ortalama kan glukozu 229±71'e karşılık 225±60 mg/dl (NS), 140 mg/dl'nin altında kan glukozu hedefine ulaşan hasta yüzdesi %66'ya karşılık %38 ve hastanede kalış boyunca ortalama glukoz 166±32'ye karşılık 193±54 mg/dl idi (P<0.001). Günlük uygulanan ortalama insülin dozu daha yüksekti, bazal bolus grubunda 22±2 ünite glargin ve 20±1 ünite glulisine karşılık değişebilen skala grubunda gün başına 12.5±2 ünite regüler insülin verildi. Her grupta iki hastada 60 mg/dl'nin altında hipoglisemi ortaya çıktı.

DIABETİN KENDİ KENDİNE TEDAVİSİ

Giderek artan sayıda hasta günlük multipl insülin enjeksiyonlarıyla veya sürekli subkutan insülin infüzyonu için insülin pompaları takarak evde kendi diabetleriyle başa çıkmaktadırlar. Temel faydalarından biri insülinin prandial ve düzeltilme dozlarının uygun zamanlama ve dozlamasının kolaylaştırılmasıdır ve insülin pompalarına spesifik bir diğer avantaj ise çeşitli bazal değerlere erişme olasılığıdır. Bu faktörler insülin eksikliği olan hastalar ve insüline aşırı hassasiyeti olan diğerleri için büyük önem taşır, fakat aynı zamanda insüline dirençli tip 2 diabet tedavisi için insülin kullanan hastalarda da önemlidir. 'Akıllı' pompalar sayesinde prandial insülin dozunu saptamak için günlük gelişmiş karbohidrat sayımı kullanımı yaygın bir alışkanlık haline gelmiştir. Kurum, hasta tatminini artırırken, güvenliği garanti edecek ve düzenleyici talepleri karşılayacak politikalar ve işlemlere olanak sağlayan öngörüye sahip olduğunda hastanede sürdürülen kendi kendine tedaviye imkan sağlanabilir.^{93,105,106}

Hasta istekli olmalı ve doktor ile hasta bakım personeli hastanın kendi kendine tedavi programı-

na katılım açısından yeterli olduğuna karar vermediler. Kanülün yerleştirildiği alan operasyon bölgesinde olmadıkça anestezi sırasında insülin pompasının çıkarılması gerekli değildir, fakat uyanmadan sonra hasta tarafından yeni bir kanül ve infüzyon setinin yerleştirilmesi önemli bir gereksinimdir. Hastanın kendi kendine tedavi programına katılımı doktorun hastayı gözleme ve tedavi etme görevini ortadan kaldırmaz. Kendi kendine tedaviye güvenme kararı hastanede kalış süresi boyunca yeniden gözden geçirilebilir. Kendi kendine tedaviyi nasıl yürüteceğini bilmeyen hasta bu programda yer alabilecek bir aday değildir. Hastane, kurum içinde gerekli malzemeleri taşımayan hastanın aday olmadığını saptayabilir. Endokrin konsültas-

yonu talep etmek mantıklıdır. Program içinde hasta bakım personelinin eğitimi ve hasta bilgilendirilmesi yer almalıdır.

SONUÇ

Gelecekteki çalışmalar sıkı glisemik kontrol faydası sağlayacak mekanizmaların keşfine yönelmelidir ve teknolojik gelişme hastanede yatan hastaların güvenle kontrol edilmesi için gereken stratejilerin geliştirilmesi ile sonuçlanmalıdır. Araştırmalar istenen tıbbi sonuçların teminatı için gerekli ve yeterli glisemik hedef tanımı ile tedavi yöntemi, glisemik hedeflere ulaşma ve hastanede yatan hastaların tıbbi sonuçları arasındaki ilişkilere yönelmelidir.

KAYNAKLAR VE OKUNMASI ÖNERİLENLER

Özellikle ilgi çekici olduğu düşünülen araştırmalar;

• özel ilgi uyandıran

** önemli ve ilgi uyandıran

olarak işaretlenmiştir.

1. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345:1359–1367.
2. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006; 354:449–461.
3. 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;55:3151–3159.
4. Devos P, Preiser JC. Current controversies around tight glucose control in critically ill patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10:206–209.
5. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358:125–139.
6. McMullin J, Brozek J, McDonald E, et al. Lowering of glucose in critical care: a randomized pilot trial. *J Crit Care* 2007; 22:112–118; discussion 8–9.
7. Braithwaite SS. Defining the benefits of euglycemia in the hospitalized patient. *J Hosp Med* 2007; 2 (S1):5–12.
8. Furnary AP, Wu Y. Eliminating the diabetic disadvantage: the Portland Diabetic Project. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 18:302–308.
9. Ellger B, Debaveye Y, Vanhorebeek I, et al. Survival benefits of intensive insulin therapy in critical illness: impact of maintaining normoglycemia versus glycemia-independent actions of insulin. *Diabetes* 2006; 55:1096–1105.
10. Monge M, Ledeme N, Mazouz H, et al. Insulin maintains plasma antioxidant capacity at an early phase of kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22:1979–1985.
11. Ligtenberg JJ, Meijering S, Stienstra Y, et al. Mean glucose level is not an independent risk factor for mortality in mixed ICU patients. *Intensive Care Med* 2006; 32:435–438.
12. Nasraway SA Jr. Hyperglycemia during critical illness. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2006; 30:254–258.
13. Pittas AG, Siegel RD, Lau J. Insulin therapy and in-hospital mortality in critically ill patients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2006; 30:164–172.
14. Thomas G, Rojas MC, Epstein SK, et al. Insulin therapy and acute kidney injury in critically ill patients a systematic review. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22:2849–2855.
15. Vanhorebeek I, Langouche L, Van den Berghe G. Tight blood glucose control with insulin in the ICU: facts and controversies. *Chest* 2007; 132:268–278.
16. Wintergerst KA, Buckingham B, Gandrud L, et al. Association of hypoglycemia, hyperglycemia, and glucose variability with morbidity and death in the pediatric intensive care unit. *Pediatrics* 2006; 118:173–179.
17. Lacherade JC, Jabre P, Bastuji-Garin S, et al. Failure to achieve glycemic control despite intensive insulin therapy in a medical ICU: incidence and influence on ICU mortality. *Intensive Care Med* 2007; 33:814–821.
18. Brown JR, Edwards FH, O'Connor GT, et al. The diabetic disadvantage. Historical outcomes measures in diabetic patients undergoing cardiac surgery: the preintravenous insulin era. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 18:281–288.
19. Furnary AP, Wu Y. Clinical effects of hyperglycemia in the cardiac surgery population: the Portland diabetic project. *Endocr Pract* 2006; 12 (Suppl 3):22–26.
20. Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD, et al. Intraoperative hyperglycemia and perioperative outcomes in cardiac surgery patients. *Mayo Clin Proc* 2005; 80:862–866.
21. Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD, et al. Intensive intraoperative insulin therapy versus conventional glucose management during cardiac surgery: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146:233–243.
- İntraoperatif katı glisemik kontrol risk-fayda analizi bulgularını genelleştirmek için bu motive edici makalenin başka yerler ve başka hasta popülasyonlarında doğrulanması gerekecektir.
22. Hirsch IB. Inpatient diabetes: review of data from the cardiac care unit. *Endocrine Practice* 2006; 12 (Suppl 3):27–34.
23. Quinn DW, Pagano D, Bonser RS, et al. Improved myocardial protection during coronary artery surgery with glucose-insulin-potassium: A randomized controlled trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131:34–42.
24. 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; 30:823–828.
- ** Yazarlar intravenöz insülin infüzyonu yoluyla öglisemi indüksiyonunu takiben bazal-prandial-düzeltilme subkutan insülin terapisine erkenden geçişle ögliseminin sürdürülmesini içeren ve ardışık olarak uygulanan rejimin kullanımı boyunca kalp cerrahisi sonrasında hiperglisemiye bağlı morbidite ve mortalitede artış olmadığını gösterdiler. Çalışmanın pratik olarak önemi vardır, çünkü hastalar yoğun bakım ünitesinden dışarı alınmaya hazır olduğunda kalp cerrahisi sonrası intravenöz insülin infüzyonunu sürdürmek birçok hastanenin ulaşabileceği hedefin ötesindedir.

25. Ingels C, Debaveye Y, Milants I, et al. Strict blood glucose control with insulin during intensive care after cardiac surgery: impact on 4-years survival, dependency on medical care, and quality-of-life. *Eur Heart J* 2006;27:2716–2724.
26. Dronge AS, Perkal MF, Kancir S, et al. Long-term glycaemic control and postoperative infectious complications. *Arch Surg* 2006; 141:375–380.
27. Noordzij PG, Boersma E, Schreiner F, et al. Increased preoperative glucose levels are associated with perioperative mortality in patients undergoing non-cardiac, nonvascular surgery. *Eur J Endocrinol* 2007; 156:137–142.
28. Ainla T, Baburin A, Teesalu R, Rahu M. The association between hyperglycaemia on admission and 180-day mortality in acute myocardial infarction patients with and without diabetes. *Diabet Med* 2005; 22:1321–1325.
29. Cheung NW, Wong VW, McLean M. The Hyperglycemia: Intensive Insulin Infusion In Infarction (HI-5) Study: A randomized controlled trial of insulin infusion therapy for myocardial infarction. *Diabetes Care* 2006; 29:765–770.
30. Goyal A, Mahaffey KW, Garg J, et al. Prognostic significance of the change in glucose level in the first 24 h after acute myocardial infarction: results from the CARDINAL study. *Eur Heart J* 2006; 27:1289–1297.
31. 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; 111:3078–3086.
32. van der Horst IC, Nijsten MW, Vogelzang M, Zijlstra F. Persistent hyperglycemia is an independent predictor of outcome in acute myocardial infarction. *Cardiovasc Diabetol* 2007; 6:2.
33. Ahmad R, Cherry RA, Lendel I, et al. Increased hospital morbidity among trauma patients with diabetes mellitus compared with age- and injury severity score-matched control subjects. *Arch Surg* 2007; 142:613–618.
34. Gale SC, Sicoutris C, Reilly PM, et al. Poor glycaemic control is associated with increased mortality in critically ill trauma patients. *Am Surg* 2007; 73:454–460.
35. Reed CC, Stewart RM, Sherman M, et al. Intensive insulin protocol improves glucose control and is associated with a reduction in intensive care unit mortality. *J Am Coll Surg* 2007; 204:1048–1054; discussion 54–5.
36. Shin S, Britt RC, Reed SF, et al. Early glucose normalization does not improve outcome in the critically ill trauma population. *Am Surg* 2007; 73:769–772; discussion 72.
37. Vogelzang M, Nijboer JM, van der Horst IC, et al. Hyperglycemia has a stronger relation with outcome in trauma patients than in other critically ill patients. *J Trauma* 2006; 60:873–877; discussion 8–9.
38. Sung J, Bochicchio GV, Joshi M, et al. Admission hyperglycemia is predictive of outcome in critically ill trauma patients. *J Trauma* 2005; 59:80–83.
39. Barsheshet A, Garty M, Grossman E, et al. Admission blood glucose level and mortality among hospitalized nondiabetic patients with heart failure. *Arch Intern Med* 2006; 166:1613–1619.
40. Eshaghian S, Horwich TB, Fonarow GC. An unexpected inverse relationship between HbA1c levels and mortality in patients with diabetes and advanced systolic heart failure. *Am Heart J* 2006; 151:91.
41. Komum JB, Thomsen RW, Riis A, et al. Type 2 diabetes and pneumonia outcomes: A population-based cohort study. *Diabetes Care* 2007;30:2251–2257.
42. McAlister FA, Majumdar SR, Blitz S, et al. The relation between hyperglycemia and outcomes in 2,471 patients admitted to the hospital with community-acquired pneumonia. *Diabetes Care* 2005; 28:810–815.
43. Baker EH, Janaway CH, Philips BJ, et al. Hyperglycaemia is associated with poor outcomes in patients admitted to hospital with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2006; 61:284–289.
44. Finney SJ, Evans TW. Tight glycaemic control in acute exacerbations of COPD. *Thorax* 2006; 61:275–279.
45. Burroughs V, Weinberger J. Diabetes and stroke. Part two: treating diabetes and stress hyperglycemia in hospitalized stroke patients. *Curr Cardiol Rep* 2006; 8:29–32.
46. Frontera JA, Fernandez A, Claassen J, et al. Hyperglycemia after SAH: predictors, associated complications, and impact on outcome. *Stroke* 2006; 37:199–203.
47. Garg R, Chaudhuri A, Munschauer F, Dandona P. Hyperglycemia, insulin, and acute ischemic stroke: a mechanistic justification for a trial of insulin infusion therapy. *Stroke* 2006; 37:267–273.
48. Gentile NT, Sefchick MW, Huynh T, et al. Decreased mortality by normalizing blood glucose after acute ischemic stroke. *Acad Emerg Med* 2006; 13:174–180.
49. Dungan K, Chapman J, Braithwaite SS, Buse J. Glucose measurement: confounding issues in setting targets for inpatient management. *Diabetes Care* 2007; 30:403–409.
50. ACE/ADA Task Force on Inpatient Diabetes. American College of Endocrinology and American Diabetes Association Consensus Statement on Inpatient Diabetes and Glycemic Control. *Endocrine Practice* 2006;12(Suppl 3):3–13.
51. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes: 2007. *Diabetes Care* 2008; 30 (Suppl 1):S12–S54.
52. Goldberg PA, Bozzo JE, Thomas PG, et al. "Glucometrics": assessing the quality of inpatient glucose management. *Diabetes Technol Ther* 2006; 8:560–569.
- Bu makalede Hiperglisemi ve hipoglisemi değerlendirilmesi için hastane performansı analiz yöntemi önerilmektedir.
53. Wexler DJ, Meigs JB, Cagliero E, et al. Prevalence of hyper- and hypoglycemia among inpatients with diabetes: a national survey of 44 U.S. hospitals. *Diabetes Care* 2007; 30:367–369.
- Genel Glisemik tedavi 44 ABD hastanesinde suboptimaldı.
54. Krinsley JS, Jones RL. Cost analysis of intensive glycaemic control in critically ill adult patients. *Chest* 2006; 129:644–650.
55. Newton CA, Young S. Financial implications of glycaemic control: results of an inpatient diabetes management program. *Endocr Pract* 2006; 12 (Suppl 3):43–48.
- Diabet tedavi programının maliyet etkinliği tartışılmaktadır.
56. Zijlstra JG, Corstjens AM, Tullock JE, et al. Cost analysis of intensive glycaemic control in critically ill adult patients. *Chest* 2006; 130:1953–1954.
57. Bhatia A, Cadman B, Mackenzie I. Hypoglycemia and cardiac arrest in a critically ill patient on strict glycaemic control. *Anesth Analg* 2006; 102:549–551.
58. Krinsley JS, Grover A. Severe hypoglycemia in critically ill patients: risk factors and outcomes. *Crit Care Med* 2007; 35:2262–2267.
- Şiddetli hastalığa sahip hastalarda eş zamanlı olarak gelişen hipoglisemi ve buna eşlik eden mortalite artışı doğrulanmaktadır.
59. Vriesendorp TM, van Santen S, DeVries JH, et al. Predisposing factors for hypoglycemia in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2006; 34:96–101.
60. Varghese P, Gleason V, Sorokin R, et al. Hypoglycemia in hospitalized patients treated with antihyperglycemic agents. *J Hosp Med* 2007; 2:234–240.
61. Barth M, Oyen L, Warfield K, et al. Comparison of a nurse initiated insulin infusion protocol for intensive insulin therapy between adult surgical trauma, medical and coronary care intensive care patients. *BMC Emergency Medicine* 2007; 7:14.
62. Boord JB, Sharifi M, Greevy RA, et al. Computer-based insulin infusion protocol improves glycaemia control over manual protocol. *J Am Med Inform Assoc* 2007; 14:278–287.
- İntravenöz insülin infüzyonunda komputere çarpan algoritmasının manuel algoritmaya üstünlüğü gösterilmektedir.
63. Boulkina LS, Braithwaite SS. Practical aspects of intensive insulinization in the intensive care unit. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10:197–205.
64. Braithwaite SS, Edkins R, Macgregor KL, et al. Performance of a dosedefining insulin infusion protocol among trauma service intensive care unit admissions. *Diabetes Technol Ther* 2006; 8:476–488.
65. Braithwaite SS, Clement S. Algorithms for intravenous insulin delivery. *Curr Diabetes Rev* (in press).
66. Button E, Keaton P. Glycaemic control after coronary bypass graft: using intravenous insulin regulated by a computerized system. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2006; 18:257–265; xi.
67. Clayton SB, Mazur JE, Condren S, et al. Evaluation of an intensive insulin protocol for septic patients in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2006; 34:2974–2978.
68. Fabietti PG, Canonico V, Orsini-Federici M, et al. Clinical validation of a new control-oriented model of insulin and glucose dynamics in subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2007; 9:327–338.
69. Goldberg PA, Roussel MG, Inzucchi SE. Clinical results of an updated insulin infusion protocol in critically ill patients. *Diabetes Spectrum* 2005; 18:188–191.

70. Hermayer KL, Neal DE, Hushion TV, et al. Outcomes of a cardiothoracic intensive care web-based online intravenous insulin infusion calculator study at a medical university hospital. *Diabetes Technol Ther* 2007; 9:523–534.
71. Hovorka R, Kremen J, Blaha J, et al. Blood glucose control by a model predictive control algorithm with variable sampling rate versus a routine glucose management protocol in cardiac surgery patients: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:2960–2964.
72. Juneja R, Roudebush C, Kumar N, et al. Utilization of a computerized intravenous insulin infusion program to control blood glucose in the intensive care unit. *Diabetes Technol Ther* 2007; 9:232–240.
- ** Çarpan algoritması uygulamasında komputerizasyon yararlanılmaktadır. İki hastanede intravenöz insülin infüzyonu sırasında glikemik kontrolde ilerleme kaydedildi.
73. Lonergan T, Compte AL, Willacy M, et al. A pilot study of the SPRINT protocol for tight glycemic control in critically ill patients. *Diabetes Technol Ther* 2006; 8:449–462.
74. Lonergan T, Le Compte A, Willacy M, et al. A simple insulin-nutrition protocol for tight glycemic control in critical illness: development and protocol comparison. *Diabetes Technol Ther* 2006; 8:191–206.
75. Malesker MA, Foral PA, McPhillips AC, et al. An efficiency evaluation of protocols for tight glycemic control in intensive care units. *Am J Crit Care* 2007; 16:589–598.
76. Meynaar IA, Dawson L, Tangkau PL, et al. Introduction and evaluation of a computerised insulin protocol. *Intensive Care Med* 2007; 33:591–596.
77. Oeyen SG, Hoste EA, Roosens CD, et al. Adherence to and efficacy and safety of an insulin protocol in the critically ill: a prospective observational study. *Am J Crit Care* 2007; 16:599–608.
78. 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. *The Diabetes Educator* 2006; 32:394–403.
79. Plank J, Blaha J, Cordingley J, et al. Multicentric, randomized, controlled trial to evaluate blood glucose control by the model predictive control algorithm versus routine glucose management protocols in intensive care unit patients. *Diabetes Care* 2006; 29:271–276.
80. Quinn JA, Snyder SL, Berghoff JL, et al. A practical approach to hyperglycemia management in the intensive care unit: evaluation of an intensive insulin infusion protocol. *Pharmacotherapy* 2006; 26:1410–1420.
81. Rea RS, Donihi AC, Bobeck M, et al. Implementing an intravenous insulin infusion protocol in the intensive care unit. *Am J Health Syst Pharm* 2007; 64: 385–395.
82. Shulman R, Finney S, O'Sullivan C, et al. Tight glycaemic control: a prospective observational study of a computerised decision-supported intensive insulin therapy protocol. *Critical Care* 2007; 11:R75.
83. Smith AB, Udekwu PO, Biswas S, et al. Implementation of a nurse-driven intensive insulin infusion protocol in a surgical intensive care unit. *Am J Health Syst Pharm* 2007; 64:1529–1540.
84. Taylor BE, Schallom ME, Sona CS, et al. Efficacy and safety of an insulin infusion protocol in a surgical ICU. *J Am Coll Surg* 2006; 202:1–9.
85. Wilson M, Weinreb J, Soo Hoo GW. Intensive insulin therapy in critical care: a review of a dozen protocols. *Diabetes Care* 2007; 30:1005–1011.
86. Wintergerst KA, Deiss D, Buckingham B, et al. Glucose control in pediatric intensive care unit patients using an insulin and glucose algorithm. *Diabetes Technol Ther* 2007; 9:211–222.
87. Wong XW, Singh-Levett I, Hollingsworth LJ, et al. A novel, model-based insulin and nutrition delivery controller for glycemic regulation in critically ill patients. *Diabetes Technol Ther* 2006; 8:174–190.
88. Dortch MJ, Mowery NT, Ozdas A, et al. A computerized insulin infusion titration protocol improves glucose control with less hypoglycemia compared to a manual titration protocol in a trauma intensive care unit. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2008; 32:18–27.
89. Bode BW, Braithwaite SS, Steed RD, Davidson PC. Intravenous insulin infusion therapy: indications, methods, and transition to subcutaneous insulin therapy. *Endocr Pract* 2004; 10 (Suppl 2):71–80.
90. Baldwin D, Villanueva G, McNutt R, Bhatnagar S. Eliminating inpatient sliding-scale insulin: a reeducation project with medical house staff. *Diabetes Care* 2005; 28:1008–1011.
91. Boullu-Sanchis S, Ortega F, Chabrier G, et al. Efficacy of short term continuous subcutaneous insulin lispro versus continuous intravenous regular insulin in poorly controlled, hospitalized, type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab* 2006; 32:350–357.
92. Braithwaite SS. The transition from insulin infusions to long-term diabetes therapy: the argument for insulin analogs. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 18:366–378.
- * İnsülin analogları kullanımıyla bazal-prandial-düzeltilme terapisi için bir plan oluşturularak intravenöz insülinin subkutan tedaviye dönüşümüne yemek yiyen hastalarda yeterli prandial kapsamın atlanması şeklindeki yaygın hataya vurgu yapmaktadır ve bu makale aynı zamanda yemek yemeyen hastalar için insülin kapsamı planını da tartışmaktadır
93. Braithwaite SS, Mehrotra HP, Robertson B, et al. Managing hyperglycemia in hospitalized patients. *Clinical Cornerstones* 2007; 8:44–57.
94. DeSantis AJ, Schmelz LR, Schmidt K, et al. Inpatient management of hyperglycemia: the Northwestern experience. *Endocr Pract* 2006; 12:491–505.
- * Performans tanımlarıyla birlikte bazal prandial düzeltme tedavisi programının ana hatları çizilmektedir.
95. Donaldson S, Villanueva G, Rondinelli L, Baldwin D. Rush University guidelines and protocols for the management of hyperglycemia in hospitalized patients: elimination of the sliding scale and improvement of glycemic control throughout the hospital. *Diabetes Educ* 2006; 32:954–962.
96. Golightly LK, Jones MA, Hamamura DH, et al. Management of diabetes mellitus in hospitalized patients: efficiency and effectiveness of sliding-scale insulin therapy. *Pharmacotherapy* 2006; 26:1421–1432.
97. Grainger A, Eiden K, Kemper J, Reeds D. A pilot study to evaluate the effectiveness of glargine and multiple injections of lispro in patients with type 2 diabetes receiving tube feedings in a cardiovascular intensive care unit. *Nutr Clin Pract* 2007; 22:545–552.
98. Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, et al. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2007; 357:1716–1730.
99. Thompson CL, Dunn KC, Menon MC, et al. Hyperglycemia in the Hospital. *Diabetes Spectr* 2005; 18:20–27.
100. Umpierrez GE, Smiley D, Zisman A, et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes (RABBIT 2 trial). *Diabetes Care* 2007; 30:2181–2186.
- ** Bu çalışma bazal prandial düzeltme terapisiyle karşılaştırıldığında değişebilen skalanın başarısızlığını ortaya koyan ilk randomize çalışmadır. Yemek yiyen ve yemeyen hastalar için planlanmış insülin kullanılan tedavi rejiminin altı çizilmektedir.
101. Yeldandi RR, Lurie A, Baldwin D. Comparison of once-daily glargine insulin with twice-daily NPH/regular insulin for control of hyperglycemia in inpatients after cardiovascular surgery. *Diabetes Technol Ther* 2006; 8:609–616.
102. Hirsch IB. Insulin analogues. *N Engl J Med* 2005; 352:174–183.
103. Trencle DL, Kelly JL, Hirsch IB. The rationale and management of hyperglycemia for in-patients with cardiovascular disease: time for change. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:2430–2437.
104. Schoeffler JM, Rice DAK, Gresham DG. 70/30 Insulin algorithm versus sliding scale insulin. *Ann Pharmacother* 2005; 39:1606–1609.
105. White WA Jr, Montalvo H, Monday JM. Continuous subcutaneous insulin infusion during general anesthesia: a case report. *AANA J* 2004; 72:353–357.
106. Cook CB, Boyle ME, Cisar NS, et al. Use of continuous subcutaneous insulin infusion (insulin pump) therapy in the hospital setting: proposed guidelines and outcome measures. *Diabetes Educ* 2005; 31:849–857.