

Kritik Çocuk Hastalarda Kan Şekeri Kontrolü: Türkiye’de Çocuk Yoğun Bakım Ünitelerinde Çalışan Uzman Hekimlerin Yaklaşımlarına Yönelik Anket Çalışması

Blood Glucose Control in Critically Ill Children: A Survey Study on Approaches of Pediatricians Working in Pediatric Intensive Care Units in Turkey

Nurettin Onur KUTLU,^a
Nuri ALAÇAKIR,^b
Serhat EMEKSİZ^b

^aÇocuk Yoğun Bakım Ünitesi,
Bezmîâlem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İstanbul

^bÇocuk Yoğun Bakım Ünitesi,
Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi
Meram Tıp Fakültesi,
Konya

Geliş Tarihi/Received: 14.06.2014
Kabul Tarihi/Accepted: 15.10.2015

Yazışma Adresi/Correspondence:
Nuri ALAÇAKIR
Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi
Meram Tıp Fakültesi,
Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi, Konya,
TÜRKİYE/TURKEY
alaçakir@yahoo.com

ÖZET Amaç: Kritik hastalarda hedef kan şekeri düzeyleri ve glisemik kontrolün sağlanması konusunda hâlen bir fikir birliği bulunmamaktadır. Bu nedenle de çocuk yoğun bakım ünitelerinde çalışan hekimlerin kan şekeri kontrol yaklaşımları farklılıklar göstermektedir. Bu çalışmada, Türkiye’de çocuk yoğun bakım ünitelerinde çalışan uzman hekimlerin kritik hastalarda glisemik kontrol yaklaşımlarının araştırılması amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** Ankara’da 30 Nisan-4 Mayıs 2012 tarihleri arasında gerçekleştirilen 9. Ulusal Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Kongresi’nde “Kritik Çocuk Hastalarda Glukoz Kontrolü” isimli sunumdan önce katılımcılara anket formu dağıtıldı. Sunuma başlanmadan önce sorular tek tek yansıda gösterilerek katılımcıların form üzerinde yanıtlamaları istendi. Çocuk yoğun bakım uzmanı ve çocuk yoğun bakımda çalışan pediatri uzmanı yanıtları değerlendirmeye alındı. **Bulgular:** Kırk dört katılımcıdan 23’ü çocuk yoğun bakım ve/veya pediatri uzmanı idi. Katılımcılar arasında hedef kan şekeri düzeyinin 110-150 mg/dL aralığında olması, artan kan şekeri düzeylerinde insülin infüzyon hızında artış yapılması ve kan şekeri takip sıklığının saatlik olması hususlarında fikir birliği saptandı (sırasıyla %52, %52 ve %64). Ancak, kritik olmayan ve kritik çocuk hastalarda kan şekeri düzeyi 200 mg/dL iken insülin infüzyonu başlanması, kan şekeri düşerken insülin infüzyonu kesilme düzeyi ve ciddi insülin dirençli vakalarda tedavi tercihi konularında çok daha düşük oranda fikir birliği mevcuttu. **Sonuç:** Ülkemizde gerçekleştirilen bu anket çalışmasında, kritik çocuk hastalarda glisemik kontrol yaklaşımlarının standart olmadığı görüldü. Bu hususta güncel kanıta dayalı tıp doğrultusunda ilgili otorite ve derneklerin geliştireceği ortak kılavuzların faydalı olacağı kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Kritik hastalık; yoğun bakım üniteleri, pediatrik; kan şekeri; insülin; veri toplama

ABSTRACT Objective: There is still no consensus about target blood glucose levels and for providing glycemetic control in critically ill patients. So varieties of approaches in glycemetic control exist in pediatric intensive care units. To investigate glycemetic control approaches in pediatric intensive care units in Turkey. **Material and Methods:** At the 9th National Pediatric Emergency and Intensive Care Medicine Congress in Ankara, The questionnaire performed by handing out the form and displaying the questions on the screen prior to the presentation entitled “Glucose Control in Critical Pediatric Patients”. Survey evaluation carried out upon the forms replied by pediatric intensivists and pediatricians who have been dealing with pediatric intensive care units. **Results:** Twenty-three of 44 participants were pediatric intensivists or pediatricians. Participants were able to agree on the issues of target glycemetic control levels between 110 and 150 mg/dl, increments of insulin infusion in an instance of increasing blood glucose level and the intervals of hourly blood glucose monitoring (52%, 52% and 64% respectively). Nevertheless, they established relatively less consensus for the issues of initiation of insulin infusion therapy on noncritical and on critical child with blood glucose of 200 mg/dL, decision of holding insulin infusion therapy in case of rapid drop of blood glucose and the management of insulin infusion in an extreme situation of severe insulin resistance. **Conclusion:** In this survey study, we demonstrated no standard approach of glicemic control in pediatric critical patients in Turkey. In our opinion, consensus-based guidelines developed by relevant authorities and societies could be beneficial in this issue.

Key Words: Critical illness; intensive care units, pediatric; blood glucose; insulin; data collection

doi: 10.5336/pediatr.2014-40596

Copyright © 2015 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2015;24(4):125-30

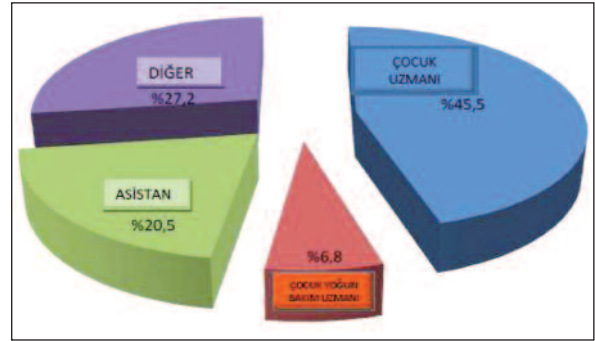
Strese bağlı hiperglisemi ilk kez 1877 yılında Claud Bernard tarafından tanımlanmıştır.¹ Organizma, stres ve travma maruziyeti hâlinde ortaya çıkan hormonal, bağışıklık, yangısal yanıt ile homeostazi sağlamaya çalışmaktadır. Her şeyde olduğu gibi, fizyoloji ile patolojinin arasındaki ince sınır aşıldığında başlangıçta avantajlı gibi görünen bu süreç canlı için zararlı tepkimeler zincirini tetikleyerek nihayetinde çoklu organ yetmezlikleri ile neticelenmektedir. Kısa süreli bile olsa hiperglisemi, bağışıklık yanıtının değişik aşamalarında bozulmaya yol açarak kompleman fiksasyonunu, makrofaj işlevlerini, granülosit kemotaksisini ve yapışmayı, fagositozu, bakterisidal aktiviteyi olumsuz etkilemektedir.²⁻⁶ Stres yanıtı sonucu gelişen sitokin ve insülin karşıtı hormonların (kortizol, adrenalin, noradrenalin, glukagon, büyüme hormonu) artışı insülin reseptör direnci ve insülin bağımlı hücre kanallarının işlev kaybına yol açmaktadır. Bu durum karaciğer, kas ve yağ dokusunda glukoneogenez, lipoliz ve proteolize neden olmaktadır.^{7,8}

Kritik hasta hiperglisemisi, değişik klinik çalışmalarda %50-80 gibi yüksek oranlarda gösterilmiştir.^{9,10} Kritik hastalık durumunda ideal kan şekeri, hedefi belirlemeye yönelik çalışmalar yapılmakla beraber, bu konu hâlen belirsizliğini korumaktadır.^{5,7,9-11} Van den Berghe ve ark.nın 2001 yılında sıkı glisemik kontrol çalışmasından sonra daha önce üst sınır kabul edilen glukoz değerleri sorgulanmaya başlanmıştır.¹¹ Takip eden yıllarda birçok çalışmada hedef kan şekeri düzeyi belirlenmeye çalışılmıştır.^{7,9-11}

Kritik hastalarda uygulanacak glisemik kontrolün nasıl olacağı sorusuna, erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da tam bir yanıt bulunamamıştır.¹² Bu çalışmada, Türkiye’de çocuk yoğun bakım ünitelerinde çalışan uzman hekimlerin kan şekeri kontrol yaklaşımları bir anket çalışması ile literatür ışığında değerlendirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Ankara’da 30 Nisan-4 Mayıs 2012 tarihleri arasında gerçekleştirilen 9. Ulusal Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Kongresi’nde “Kritik Çocuk Hastalarda Glukoz Kontrolü” isimli sunumdan önce katılımcılara yedi soruluk anket dağıtıldı. Sunuma başla-



ŞEKİL 1: Katılımcıların mesleki durumları.

madan önce sorular tek tek yansıda gösterilerek katılımcıların form üzerinde yanıtlamaları istendi. Çocuk yoğun bakım uzmanı ve çocuk yoğun bakımda çalışan pediatri uzmanı yanıtları değerlendirilmeye alındı.

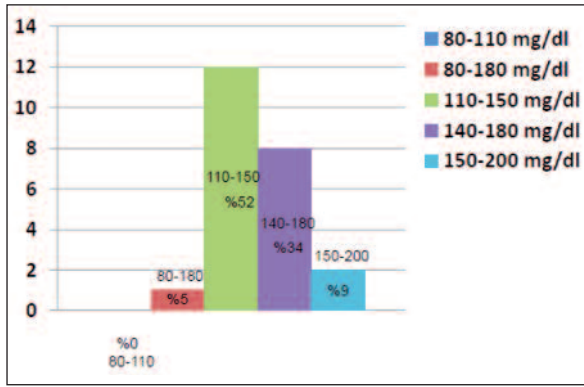
Toplantıya katılan kişilerden 44’ü anketimizi tamamladı. Anketi tamamlayanların beyanlarına göre 20 kişi kendisini çocuk uzmanı, üç kişi ise kendisini çocuk yoğun bakım uzmanı olarak tanımladı (Şekil 1). Kendilerini çocuk uzmanı ve çocuk yoğun bakım uzmanı olarak tanımlayan 23 kişinin yanıtları değerlendirilmeye alındı. Anketi tamamlayan diğer 21 kişi pediatri alanında uzman hekim olmadığından değerlendirilmeye alınmadı.

BULGULAR

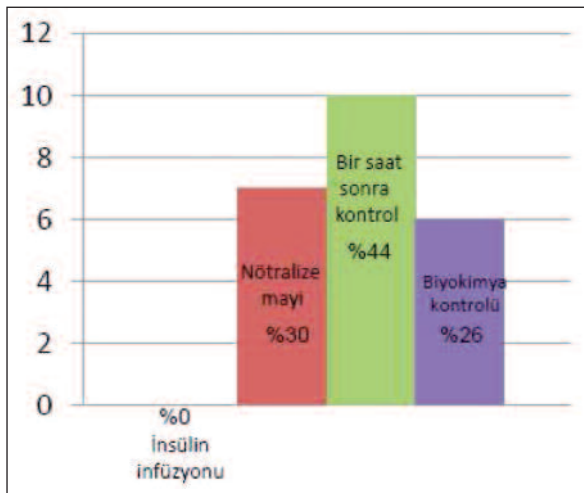
Kritik hastada hedef kan şekeri düzeyleri sorusunda %52 oranında katılımcı tarafından 110-150 mg/dL kan şekeri düzeylerinin hedeflendiği görüldü. Daha sonra 140-180 mg/dL, 150-200 mg/dL seçeneği işaretlenirken, 80-110 mg/dL seçeneği hiç işaretlenmedi (Şekil 2).

Kritik olmayan hastada açlık kan şekeri 200 mg/dL bulunursa ne yapılacağı sorusuna, katılımcılar çoğunlukla (%44) bir saat sonra kontrol önerdi. Buna karşılık katılımcıların %30’u nötralize mayi vermeyi, %26’sı ise biyokimya testi kontrolünü seçti. Hiçbir katılımcı bu durumda hemen insülin tedavisi başlamayı düşünmedi (Şekil 3).

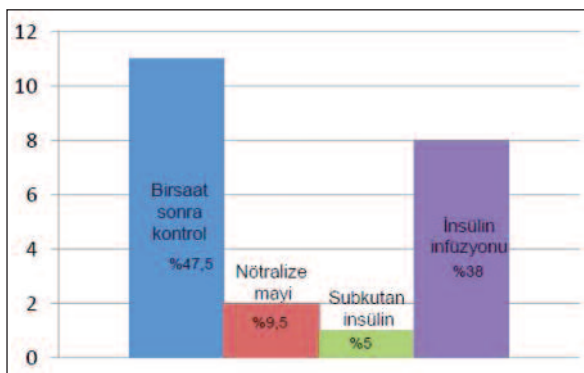
Genel durumu kötü hastada kan şekeri 200 mg/dL olduğunda yaklaşım konusunda çoğunlukla (%47,5) bir saat sonra kontrol tercih edilirken, katılımcıların %38’i insülin infüzyonu başlamayı



ŞEKİL 2: Kritik hastada kan şekerini hangi seviyede belirlersiniz?



ŞEKİL 3: Kritik olmayan hastada açlık kan şekeri düzeyi 200 mg/dL bulunursa ne yapılır?

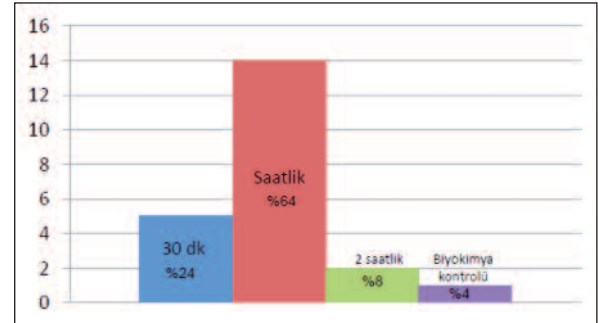


ŞEKİL 4: Genel durumu kötü hastada kan şekeri düzeyi 200 mg/dL olarak saptanıyor, yaklaşımınız ne olur?

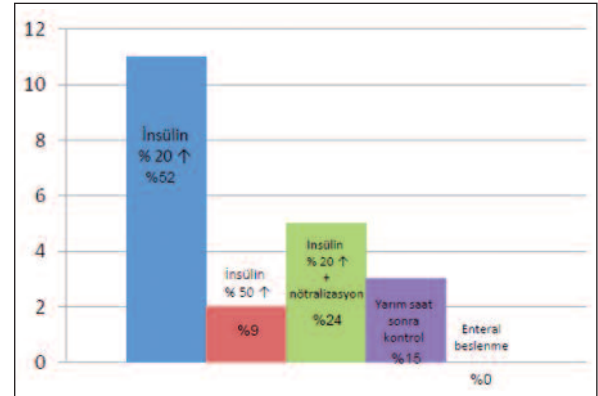
uygun buldu. Nötralize mayi veya subkutan insülin yaklaşımları sırasıyla %9,5 ve %5 oranında tercih edildi. Bir katılımcı ise bu soruya iki seçenek işa-

retlediği için yanıtı değerlendirmeye alınmadı (Şekil 4, Şekil 5).

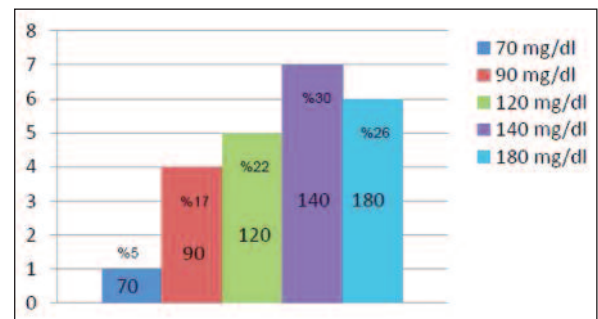
Katılımcılar kan şekeri 200 mg/dL'den 250 mg/dL'ye yükselen vakada ne yapılacağı sorusuna çoğunlukla (%52) insülin dozunu %20 artırma seçeneğini işaretlerken, enteral beslenme seçeneği hiç tercih edilmedi. İki katılımcı bu soruya yanıt vermedi (Şekil 6).



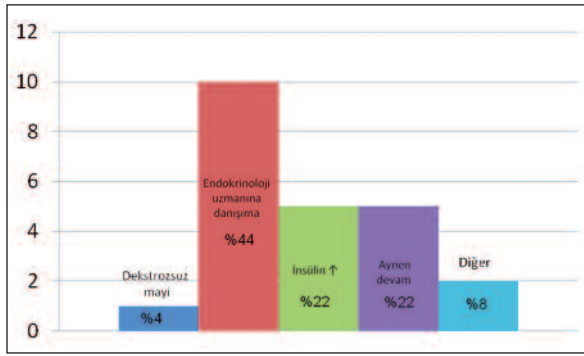
ŞEKİL 5: Kritik hastada kan şekeri ölçüm sıklığınız nedir?



ŞEKİL 6: Aynı vakanın bir sonraki kan şekeri düzeyi 250 mg/dL olarak saptanırsa yaklaşımınız ne olur?



ŞEKİL 7: Kan şekeri düzeyi 250 mg/L'den kaç düşerse insülin kesilir?



ŞEKİL 8: Hastanın kan şekeri düzeyi 2 U/kg/saat insülin alırken yükseliyorsa ne yaparsınız?

Kan şekeri 250 mg/dL olan vakada insülin infüzyonunu kesmek için düşünülen sınır kan şekeri düzeyleri Şekil 7’de görülmektedir.

Katılımcıların insülin infüzyon hızı 2 U/kg/saat çıktığındaki yaklaşımları %44 endokrinoloji uzmanına danışma, %22 insülin dozunu artırma, %22 aynı dozda devam etme, %4 dekstrosuz mayi, %8 tüm infüzyonları kesip endokrinoloji uzmanına danışma şeklinde dağılım gösterdi (Şekil 8).

TARTIŞMA

Ulusal Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Kongresi’nde çocuk hastalıkları ve çocuk yoğun bakım uzmanlarına yönelik yapılmış olan bu anket çalışması, Türkiye’de bu konuda çocuk yoğun bakımlarda yapılmış ilk çalışmadır. Bu makalede hiperglisemisi olan hastada insülin tedavisine geçme, değişen kan şekeri düzeylerine göre insülin doz ayarlaması ve insülin tedavisine ilaveten tercih edilen diğer tedavi seçenekleri (nötralizasyon, enteral beslenme, kan şekeri kontrol sıklıkları) gibi pratiğe yönelik yaklaşımlar sorgulanmıştır.

Literatürde hekimlerin glisemik kontrol tercihlerini inceleyen çalışmalar kısıtlıdır. Kuzey Amerika’da yapılmış Hirshberg ve ark.nın anket incelemesi bu husustaki en kapsamlı çalışmalardan biri olup, 52 (19 erişkin, 33 çocuk) yoğun bakım ünitesinde 67 (23 erişkin, 44 çocuk) yan dal uzmanının glisemik kontrol tercihleri %51,3 (erişkinde %71,7 iken çocuk yoğun bakımda %42,9) oranında 80-110 mg/dL aralığında belirtilmiştir.¹³ Bizim çalışmamızda hekimlerin kan şekeri kontrol hedefi (%52) ekseriyetle 110-150 mg/dL aralığında idi

(Şekil 2). Her ne kadar kan şekeri emniyet aralığı Kuzey Amerika yoğun bakım hekimlerinde sıkı glisemik kontrole daha yakın gibi gözükse de aynı çalışmada insülin tedavisine başlama eşiği ortalama 145 mg/dL (erişkin 120 mg/dL, çocuk 150 mg/dL) olarak gösterilmiştir.¹³ Bu da çocuk yoğun bakım hekimlerinin uygulaması ile kabullenimlerinin tam örtüşmediğini; Amerika’daki hekimlerin insülin tedavisine başlarken görece çekimser davrandığını yansıtmaktadır. Aynı durum bizim çalışmamızda daha abartılı bir şekilde görülmekte olup, kritik hastada 200 mg/dL değerinde sadece %38 hekim tarafından insülin infüzyonu başlanırken, %47,5 oranında insülin tedavisi düşünülmemiştir (Şekil 4). Ayrıca, anketimizde klasik kitaplarda yer almayan bir uygulama olan dekstroz nötralizasyonunu hekimlerimizin %30 gibi yüksek oranda tercih ettikleri ortaya çıkmıştır.

Yale Çocuklarda İnsülin İnfüzyon Protokolü’ne göre 200 mg/dL üzerindeki kan şekeri düzeylerinde 25-75 mg/dL düşüşlerde insülin düzeyinde değişiklik yapılmaması, 76-100 mg/dL düşme durumunda insülin dozunda %20 azaltma yapılması, 100 mg/dL’den fazla düşmelerde insülin tedavisine yarım saat sonraki kan şekeri kontrolüne kadar ara verilmesi tavsiye edilmektedir.¹⁴ Anketimizde kan şekeri düzeyi 250 mg/dL olan bir hastada insülin tedavisini kesmek için kan şekeri sınırı ortalama 134,3±34,2 olarak bulunmuş, %44 oranında ≤ 120 mg/dL olarak belirtilmiştir (Şekil 7). İlginç olarak çalışmamızda, aynı sorgulamada katılımcıların %26’sı tarafından insülin dozunda bir değişiklik yapılmaması gereken 180 mg/dL kan şekeri düzeylerinde insülin tedavisinin sonlandırıldığı görülmüştür. Bu sonuçlar, hekimlerimizin yaklaşık yarısının hipoglisemiye karşı reflekslerinin yavaş olduğu, dörtte birinde hipoglisemiye karşı aşırı duyarlılık mevcudiyeti olduğu şeklinde yorumlanabilir.

Hastanede yatan, hayati işlevleri durağan hastalarda ekzojen glukoz ve intravenöz dekstroz, stres hiperglisemisi riskini artıran en önemli faktörlerdir.¹³ Çoğu zaman insülin infüzyonuna gerek duyulmaksızın altta yatan nedenleri ortadan kaldırmak yeterlidir. Anketimizde de katılımcılar, kritik olmayan hastalarda 200 mg/dL kan şekeri düzeyinde hiç insülin infüzyonu kullanmaz iken, ilginç olarak %30 nötralize mayi tercih etmişlerdir (Şekil 3).

Çalışmamızda kan şekeri kontrol sıklığı klasik yaklaşıma benzer şekilde büyük oranda saatlik olarak saptanmıştır (Şekil 5).¹⁴

Yale Çocuklarda İnsülin İnfüzyon Protokolü'nde, kan şekeri 200 mg/dL'nin üzerinde insülin tedavisi başlanmış hastalarda kan şekerinde %10'dan daha fazla artış olduğunda insülin dozunda %40-50 artış önerilmektedir.¹⁴ Kan şekeri düzeyi 200 mg/dL olup insülin infüzyon tedavisi altında iken 250 mg/dL'ye çıkan hastalarda gerekli tedavi değişimi sorgulamamızda (Şekil 6), katılımcıların %76'sı %20'lik bir insülin artışı düşünürken, sadece %9 katılımcı %50 artışı uygun bulmuştur. Bu bulgu, hekimlerimizin protokoller yerine kendi klinik tecrübelerine göre hareket ettiklerini düşündürmektedir.

Kritik hastalarda insülin direncine bağlı bazen çok yüksek insülin tedavi dozlarına ihtiyaç duyulabilmektedir. Bu sıra dışı durumlarda Yale Çocuklarda İnsülin İnfüzyon Protokolü'nde kan şekeri düzeyine göre insülin dozunun artırılması ve 500 mg/dL'nin üzerinde olması durumunda endokrinoloji uzmanına danışılması önerilmektedir.¹⁴ "*Hastanın kan şekeri 2 U/kg/saat alırken yükseliyorsa ne yaparsınız?*" sorusuna %44 oranında endokrinoloji uzmanına danışma, %22 oranında ise doz artırılması seçeneği işaretlenmiştir (Şekil 8). Bu durum, yoğun bakımda çalışan hekimlerin bu konuda bilgi ve yaklaşımlarının yetersizliğini göstermektedir.

ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Anket yedi soru ile sınırlı olup, daha kapsamlı bir çalışma yapılabilirdi. Ancak, ulusal bir kongrede sunum öncesi sorulan soruların daha fazla olması yanıt alma olasılığını azaltabilirdi. Ankette insülin infüzyonuna başlama zamanı, artırma stratejisi, infüzyonu kesme sınırı gibi kritik sorular bir olgu üzerinden sorgulanmış olmakla birlikte, katılımcılara kendi hedef kan şekeri düzeyleri, hipoglisemi alt sınırları doğrudan sorulmamıştır. Ayrıca, katılımcıların yoğun bakım tecrübeleri ve klinik altyapıları da irdelenmemiştir. Kuzey Amerika'da yapılan en kapsamlı çalışmada katılımcı sayısı 104 olup, bunların hepsi çocuk yoğun bakım uzmanı idi.¹³ Bizim çalışmamıza katılan çocuk yoğun bakım uzmanı sayısı sadece üç idi. Ancak, ülkemizde çalışmamız sıra-

Anket formu

Kariyer/Uzmanlık durumunuz:

1. Kritik hiperglisemisi olan vakada KŞ aralığını hangi seviyede belirlersiniz?
 - a) 140-180
 - b) 150-200
 - c) 110-150
 - d) 80-110
 - e) 80-180
2. Kritik olmayan bir hastada açlık KŞ 200 mg/dL bulursanız ne yaparsınız?
 - a) İnsülin tedavisi başlarım
 - b) Dekstrozunu nötralize ederim
 - c) Bir saat sonra kontrol alırım
 - d) Bir sonraki biyokimya testinde kontrol ederim.
3. Genel durumu kötü olan bir hastada KŞ 200 mg/dL saptanıyor. Bu durumda hangi tedaviyi tercih edersiniz?
 - a) 1 saat sonra KŞ kontrolünü yinelerim
 - b) İdame mayisini insülin ile nötralize ederim
 - c) Subkütan insülin başlarım
 - d) İnsülin infüzyonu başlarım
 - e) Diğer:
4. Kritik olgularda KŞ'ye ne kadar sıklıkla bakarsınız?
 - a) Yarım saatte bir
 - b) Saatlik
 - c) İki saatte bir
 - d) Bir sonraki biyokimya tetkiki ile
5. Aynı vakanın bir sonraki kan şekeri 250 mg geliyor. Bu durumda tedaviniz ne minvalde olur?
 - a) İnsülin dozunun %20 artırırım
 - b) İnsülin dozunun %50 artırırım
 - c) İnsülin dozunun %20 artırırım, dekstrozunu nötralize ederim
 - d) Yarım saat sonra venöz kandan tetkik gönderirim
 - e) Enteral az beslenme başlarım
6. En son bulduğunuz KŞ 250 mg/dL ise KŞ hangi düzeye düşerse infüzyon tedavinizi kesersiniz?
 - a) 70
 - b) 90
 - c) 120
 - d) 140
 - e) 180
7. Olgunun insülin dozu 2 U/kg/saat'e yükseltildiği halde KŞ değerleri yükselmeye devam ediyorsa ne yaparsınız?
 - a) Dekstroz tedavisini ve tüm adrenajiklerini keserim
 - b) Bir endokrinoloğa danışırım
 - c) İnsülin dozunun artırırım
 - d) Aynı dozda devam ederim. Stres faktörlerini ortadan kaldırıyorum
 - e) Laboratuvarcımı değiştiririm

KŞ: Kan şekeri.

sında 23 çocuk yoğun bakım uzmanı olduğu ve çocuk yoğun bakım yan dal eğitiminin 2011 yılında başladığı düşünüldüğünde bu rakamın azlığı makul görülebilir.

SONUÇ

Gerçekleştirilen bu anket sonucunda, ülkemizde çocuk yoğun bakım ünitelerinde çalışan uzman hekimlerin kritik hasta hiperglisemisinde stan-

dart bir yaklaşım sergilemedikleri saptanmıştır. Böylesine yaygın ve ciddi bir soruna yönelik farkındalığın artırılması ve standart tedavi stratejilerinin geliştirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Bernard C. Lessons on the phenomena of life common to animals and plants. In: Baillièrè JB, ed. *Science Expérimentale*. 1st ed. Paris: Fils; 1878. p.564-4.
2. Hacıhamdioğlu B, Kendirli T, Oçal G, Sıklar Z, Erdeve S, Ince E, et al. Pathophysiology of critical illness hyperglycemia in children. *J Pediatr Endocrin Metab* 2013;26(7-8):715-20.
3. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meerseman W, Wouters PJ, Milants I, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006;354(5):449-61.
4. Ulate KP, Zimmerman JJ. Common endocrinopathies in the pediatric intensive care unit. In: Fuhrman BP, Zimmerman JZ, eds. *Pediatric Critical Care*. 4thed. New York: Mosby, Elsevier; 2011. p.1113-9.
5. Bas F. [Hyperglycemia and insulin therapy in critical care are wrong]. Karaböcöoğlu M, Köroğlu TF, editörler. *Çocuk Yoğun Bakım Esaslar ve Uygulamalar*. 1. Baskı. İstanbul: Medikal Yayıncılık; 2008.p. 599-602
6. Forbes NC, Anders N. Does tight glycemic control improve outcomes in pediatric patients undergoing surgery and/or those with critical illness? *Int J Gen Med* 2013;7:1-11.
7. Weinzimer AS, Canarie MF, Faustino EVS, Tamborlane WV, Bogue CW. Disorders of glucose homeostasis. In: Nichols DG, ed. *Pediatric Intensive Care*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams; 2009. p.1608-14.
8. Kosiborod M, Inzucchi SE, Spertus JA, Wang Y, Masoudi FA, Havranek EP, et al. Elevated admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with heart failure. *Circulation* 2009;119(14):1899-907.
9. Kosiborod M, McGuire DK. Glucose-lowering targets for patients with cardiovascular disease: focus on inpatient management of patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2010;122(25):2736-44.
10. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345(19):1359-67.
11. Agus M, Steil GM, Wypij D, Costello JM, Laussen PC, Langer M, et al; SPECS Study Investigators. Tight glycemic control versus standard care after pediatric cardiac surgery. *N Engl J Med* 2012;367(13):1208-19.
12. Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM, Heyland DK, Cook DJ, Malhotra A, et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ* 2009;180(8): 821-7.
13. Hirshberg E, Lacroix J, Sward K, Willson D, Morris AH. Blood glucose control in critically ill adults and children: a survey on stated practice. *Chest* 2008;133(6):1328-35.
14. Marvin MR, Inzucchi SE, Besterman BJ. Computerization of the Yale insulin infusion protocol and potential insights into causes of hypoglycemia with intravenous insulin. *Diabetes Technol Ther* 2013;15(3):246-52.