

Lavoro originale

Protocollo di infusione di insulina a gestione infermieristica per il controllo intensivo della glicemia

Esperienza pilota in pazienti diabetici con sindrome coronarica acuta

RIASSUNTO

Nei diabetici con sindrome coronarica acuta (SCA) è indicato uno stretto controllo della glicemia attraverso un trattamento con insulina in infusione, ma non esistono in letteratura protocolli di somministrazione di insulina per via endovenosa (ev) a totale gestione infermieristica, validati in pazienti ricoverati in unità di terapia intensiva cardiologica (UTIC) per una SCA.

Obiettivo del nostro studio è stato quello di valutare i risultati dei primi 6 mesi di applicazione di un protocollo a totale gestione infermieristica per il controllo intensivo della glicemia con infusione di insulina in pazienti diabetici ricoverati in UTIC per una SCA.

Il protocollo prevede l'inclusione di tutti i pazienti ricoverati per SCA con diabete noto o con glicemia all'ingresso > 200 mg/dl. Inizialmente è stato adottato lo *Yale insulin infusion protocol* (YIIP) associato alla somministrazione ev separata di glucosio. L'obiettivo glicemico era il rapido raggiungimento e il successivo mantenimento per almeno 24 ore di livelli glicemici tra 100 e 139 mg/dl. Sulla base dell'esperienza maturata nei primi mesi di applicazione del protocollo si è modificato l'algoritmo con l'introduzione di uno schema che prevede aggiustamenti percentuali della velocità di infusione dell'insulina in base ai valori glicemici riscontrati e alla loro variazione percentuale rispetto ai valori precedenti (*Desio Diabetes Diagram*, DDD).

Dall'1.3.2006 al 31.8.2006 sono stati trattati 35 pazienti (27 M e 8 F, età media $70,6 \pm 8,8$ anni, 33 diabetici noti). La glicemia all'inizio dell'infusione di insulina era in media pari a $184,2 \pm 71,9$ mg/dl. Il tempo mediano impiegato per raggiungere il target glicemico è stato di 3 ore (Q1-Q3 2-6) e l'infusione è stata successivamente mantenuta in media per altre $48,3 \pm 18,5$ ore. Dopo il primo valore a target, circa due terzi dei successivi valori glicemici orari è risultato compreso nel range ottimale (mediana 61%, Q1-Q3 52%-77%), con valori glicemici in media pari a $123,4 \pm 8,8$ mg/dl. Episodi ipoglicemici (glicemia < 70 mg/dl) si sono verificati con una frequenza pari a $0,8 \pm 1,2$ episodi/paziente, nel 42,9% dei pazienti. Con il protocollo DDD si è ottenuto un controllo glicemico simile a quello dello YIIP (mediana della percentuale di valori glicemici a target rispettivamente pari a 68% e

**F. Avanzini¹, G. Marelli², W. Donzelli¹,
L. Sorbara¹, E. Palazzo¹, L. Bellato²,
E. Colombo³, M. De Martini¹**
per il Gruppo di Studio DDD

¹UOC di Cardiologia/UTIC; ²UOSS di Diabetologia e Malattie Metaboliche; ³Servizio di Dietologia, Ospedale di Desio, AO Ospedale Civile di Vimercate (MI)

Il Gruppo di Studio DDD è composto da tutto il personale medico, infermieristico e ausiliario della UOC di Cardiologia/UTIC, dal personale medico e infermieristico della UOSS di Diabetologia e Malattie Metaboliche e dalle dietiste del Servizio di Dietologia dell'Ospedale di Desio

Corrispondenza: dott. Fausto Avanzini, UOC di Cardiologia/UTIC, Ospedale di Desio, via Mazzini 1, 20033 Desio (MI)
e-mail: fausto.avanzini@tin.it

G It Diabetol Metab 2007;27:202-211

*Pervenuto in Redazione il 07-05-2007
Accettato per la pubblicazione il 16-10-2007*

Parole chiave: iperglicemia, controllo intensivo della glicemia, insulina, sindrome coronarica acuta, protocollo infermieristico

Key words: hyperglycemia, intensive glucose control, insulin, acute coronary syndrome, nurse-implemented protocol

56%, con valori medi nei due gruppi pari a 123 mg/dl), ma con una significativa minore variabilità (mediana della DS dei valori glicemici durante infusione pari a 21,6 con il protocollo DDD e a 27,4 con lo YIIP, $p = 0,036$). Con il protocollo DDD si è inoltre osservata una minor frequenza di episodi ipoglicemici: media di 0,6 episodi/paziente nel 30% dei pazienti rispetto a 1,1 episodi/paziente nel 60% dei pazienti.

In conclusione, il nostro studio dimostra la fattibilità di utilizzare in pazienti diabetici con SCA, nella normale attività di una UTIC, protocolli a totale gestione infermieristica per il controllo intensivo della glicemia con insulina in infusione endovenosa. Il protocollo DDD sembra fornire in questo contesto risultati migliori rispetto al protocollo di Yale.

SUMMARY

Nurse-implemented insulin infusion protocol for intensive glucose control: pilot experience in diabetic patients with acute coronary syndrome

Diabetic patients with acute coronary syndromes (ACS) benefit from tight glucometabolic control by means of insulin infusion. Several nurse-implemented insulin infusion protocols are available but none of them was validated in patients with ACS admitted to a coronary care unit (CCU).

Aim of our study was to evaluate the effectiveness and safety of a nurse-implemented insulin infusion protocol for intensive glucose control in diabetic patients with ACS in a CCU.

Inclusion criteria were ACS in patients with known diabetes or admission blood glucose (BG) > 200 mg/dl. To reach and maintain a target BG level between 100 and 139 mg/dl at first we adopted the Yale insulin infusion protocol (YIIP). On the basis of the first three months experience, the protocol was modified, introducing a new nomogram based on the percent changes in the insulin infusion rate according to the current BG value and the percent change from the previous BG level (Desio Diabetes Diagram, DDD).

In the first six months we included 35 patients (27 M and 8 F, mean age 70.6 ± 8.8 y, 33 known diabetics). The mean BG level at protocol start was 184.2 ± 71.9 mg/dl. The median time required to achieve target BG was 3 h (Q1-Q3 2-6) and the subsequent mean duration of the insulin infusion was 48.3 ± 18.5 h. Once BG fell below 140 mg/dl, two thirds of values fell within the target range (median 61%, Q1-Q3 52-77), and the mean BG was 123.4 ± 8.8 mg/dl. A BG value < 70 mg/dl was recorded in 42.9% of the patients with 0.8 ± 1.2 events per patient. Hypoglycemia never caused clinically significant adverse events. The DDD protocol achieved BG control similar to that with YIIP (median percentage of BG values at target respectively 68% and 56%, and mean BG 123 mg/dl with both protocols) but with significantly less variability (median standard deviation of BG after attainment of target levels respectively 21.6 and 27.4, $p = 0.036$). Moreover, hypoglycemia was less frequent using the DDD protocol, with BG values < 70 mg/dl recorded in one out of three patients (mean of 0.6 episodes per patient) versus two out of three (mean of 1.1 episodes per patient) in treated with YIIP.

In conclusion, in the usual setting of a CCU a nurse-implemented insulin infusion protocol was effective and safe for intensive glucose control in diabetic patients with ACS. The Desio Diabetes Diagram protocol seems to give better results than the Yale protocol.

Introduzione

Uno stato di iperglicemia si verifica frequentemente nei pazienti in condizioni critiche come, per esempio, in corso di sindrome coronarica acuta (SCA), e si associa a una prognosi sfavorevole¹⁻³.

Numerosi studi documentano in differenti contesti di condizioni critiche l'utilità di un trattamento insulinico volto a controllare i valori glicemici elevati⁴⁻¹⁰.

Già a metà degli anni '90, Malmberg et al.⁵ dimostrarono nel DIGAMI study che nei soggetti diabetici con valori glicemici elevati al momento del ricovero per un infarto miocardico acuto l'impiego di un'infusione di insulina e glucosio endovenosa durante la fase acuta dell'infarto miocardico (con l'obiettivo di ridurre la glicemia tra 125 e 180 mg/dl), seguito da un controllo glicemico ambulatoriale intensivo con somministrazione di insulina sottocute per almeno 3 mesi, riduceva di quasi un terzo la mortalità a distanza di 1 e 3 anni.

Nel 2001 venne pubblicato il Leuven study⁸ che dimostrò come una terapia insulinica intensiva, che si poneva l'obiettivo di raggiungere una glicemia compresa tra 80 e 110 mg/dl, riducesse del 42% la mortalità in soggetti critici ricoverati presso una terapia intensiva post-chirurgica. Un successivo studio dello stesso gruppo confermò l'utilità di un trattamento insulinico aggressivo anche in pazienti ricoverati in terapia intensiva medica⁹.

I risultati di questi studi hanno stimolato una revisione critica del problema suggerendo un cambiamento radicale nella valutazione dell'importanza di migliorare il compenso glicemico durante l'ospedalizzazione dei pazienti, in particolare nel contesto delle situazioni critiche con l'utilizzo di insulina per via endovenosa¹¹⁻¹⁵.

Esistono numerosi protocolli di infusione di insulina^{16,17}, ma sono pochi quelli che si propongono come obiettivo una glicemia normale o appena superiore a gestione totalmente infermieristica e validati su pazienti non chirurgici¹⁸⁻²⁷. Nessun protocollo in particolare è stato mai validato in pazienti con SCA nel contesto della normale attività di una unità di terapia intensiva cardiologica (UTIC).

In questo studio si descrivono i risultati dei primi mesi di applicazione di differenti protocolli di stretto controllo glicemico a gestione infermieristica in pazienti ricoverati nella nostra UTIC per una sospetta SCA: il protocollo di Yale¹⁸ e una sua versione modificata così da migliorarne l'efficacia e la sicurezza.

Materiale e metodi

Il protocollo di infusione endovenosa di insulina è parte integrante di un più ampio protocollo di gestione dei pazienti diabetici o con iperglicemia alla presentazione in UTIC per una sospetta SCA che coinvolge il personale medico e infermieristico della UOC di Cardiologia/UTIC e dell'UOS di Diabetologia e Malattie Metaboliche e il Servizio Dietetico del nostro Ospedale. Il protocollo prevede, oltre alla correzione e gestione dell'iperglicemia nella fase acuta mediante proce-

dura di infusione venosa di insulina, le modalità per il passaggio dall'infusione venosa alla somministrazione di insulina sottocute nei pazienti che la richiedono, la gestione del trattamento insulinico sottocute nella fase post-acuta, il trattamento nutrizionale parenterale nella fase acuta e per os nella fase post-acuta, l'educazione e l'istruzione del paziente e dei suoi familiari alla somministrazione della terapia insulinica sottocute e all'autocontrollo domiciliare della glicemia e un follow-up ambulatoriale strutturato dopo la dimissione.

Il protocollo viene attivato in tutti i pazienti diabetici noti e nei soggetti in cui sia riscontrato un valore di glicemia superiore a 200 mg/dl all'esordio della SCA. Non sono stati inclusi individui con emergenze diabetologiche (chetoacidosi diabetica o coma iperglicemico iperosmolare) o con glicemia iniziale superiore a 500 mg/dl.

Preliminare all'avvio dell'infusione endovenosa di insulina e glucosio e all'effettuazione dei prelievi ematici per le determinazioni della glicemia è il reperimento di 3 accessi venosi distinti, uno venoso centrale per l'infusione di soluzione glucosata ipertonica, un secondo venoso periferico per l'infusione di insulina e un terzo venoso periferico per i prelievi ematici.

Il protocollo di infusione di insulina è stato inizialmente strutturato sulla base del protocollo di Yale¹⁸, il primo comparso in letteratura e divenuto uno dei più diffusi e collaudati sistemi di controllo della glicemia a gestione interamente infermieristica. Esso si basa sulla rilevazione periodica dei valori glicemici e sulla regolazione della velocità di infusione dell'insulina con variazioni di entità predefinita sulla base della variazione assoluta nella concentrazione del glucosio e della velocità di infusione di insulina in atto. Sulla base delle osservazioni effettuate dopo i primi 2 mesi di applicazione del protocollo, soprattutto per il riscontro di una spiccata oscillazione dei valori glicemici nel corso dell'infusione con conseguenti frequenti episodi di ipoglicemia, il nomogramma del protocollo di Yale¹⁸ è stato sostituito da uno schema originale che prevede aggiustamenti percentuali della velocità di infusione in base ai valori glicemici di volta in volta misurati e alla loro variazione percentuale rispetto ai valori precedenti (*Desio Diabetes Diagram*, DDD). Anche lo schema di correzione delle ipoglicemie è stato modificato, adeguando la dose di glucosio da somministrare in vena al livello attuale della glicemia secondo quanto suggerito da Richardson²⁸ in considerazione del frequente verificarsi di *rebound* iperglicemici seguendo lo schema standardizzato previsto dal protocollo di Yale¹⁸.

Preliminare alla partenza del trattamento insulinico è la preparazione dell'infusione (50 U di insulina pronta in 50 ml di soluzione fisiologica) e delle vie di infusione. Per saturare i siti di legame dell'insulina al sistema di infusione tutto il contenuto della soluzione appena preparata viene fatto defluire preliminarmente attraverso l'intera via di infusione e viene quindi preparata una nuova soluzione con cui si inizia l'infusione endovenosa.

In tabella 1 è riassunto il prospetto delle dosi di insulina somministrate inizialmente in bolo ev e la velocità di infusione di insulina impostata all'inizio del trattamento infusivo in funzione del valore di glicemia misurato in quel momento; lo schema riporta anche le modalità di comportamento da tenere in

Tabella 1 Modalità di avvio del trattamento insulinico endovenosa in funzione dei valori glicemici rilevati prima di iniziare l'infusione secondo il protocollo DDD.

Valore di glicemia (mg/dl)	Bolo ev di insulina rapida (U)	Velocità dell'infusione di insulina (ml/h)
460-499	6	6
420-459	5,5	5,5
380-419	5	5
340-379	4,5	4,5
300-339	4	4
260-299	3,5	3,5
220-259	3	3
180-219	2,5	2,5
140-179	2	2
100-139	-	1,5
75-99	Non iniziare la terapia insulinica ev e ricontrrollare la glicemia ogni 30'. Nel momento in cui si riscontra una glicemia ≥ 100 mg/dl iniziare la terapia insulinica secondo gli schemi precedenti.	
< 75	Somministrare soluzione glucosata al 20% in bolo ev (ml da infondere: 120 - glicemia attuale) e ricontrrollare la glicemia dopo 15'. Se la glicemia è ancora < 100 mg/dl ripetere la procedura. Una volta raggiunta una glicemia ≥ 100 mg/dl attendere 30' e ricontrrollare la glicemia; sulla base del risultato inserire il paziente negli schemi precedenti.	

caso di valori glicemici già a target o inferiori al target. La determinazione dei valori di glicemia per tutta la durata del periodo di infusione di insulina è stata effettuata su campioni di sangue venoso utilizzando il refllettometro in uso presso l'ospedale (Ascensia ELITE XL, Bayer). Prima di iniziare lo studio è stato effettuato un confronto tra il valore di glicemia misurato con il refllettometro e quello ottenuto con il metodo enzimatico colorimetrico GOD-PAP (Roche-Diagnostics) su analizzatore automatico MODULAR SWA da parte della UOC di Medicina di Laboratorio del nostro ospedale su campioni duplicati di sangue venoso prelevati a pazienti diabetici ricoverati in UTIC per una SCA. Si è osservata una significativa correlazione tra i valori di glicemia misurati col refllettometro e dal laboratorio, con un valore di R^2 pari a 0,979.

Quando la glicemia veniva misurata, come da protocollo, ogni 2 ore, il valore della glicemia oraria veniva ricavato calcolando la media tra il valore dell'ora precedente e quello dell'ora successiva al dato mancante.

Per ridurre il carico di lavoro del cuore conseguente alla digestione degli alimenti, si è ritenuto utile tenere il paziente a digiuno nella fase acuta. Al fine di garantire un apporto di carboidrati adeguato fin dal primo giorno di ricovero, contemporaneamente e separatamente all'infusione di insulina il protocollo prevede contestualmente all'avvio dell'infusione di insulina un'infusione di glucosio in una vena centrale utilizzando soluzioni a una concentrazione del 20% per evitare di somministrare quantità eccessive di liquidi. Per fare in modo che la quantità di insulina somministrata endovena sia il più possibile corrispondente a quella da somministrare sottocute alla ripresa dell'alimentazione per bocca la dose di glucosio da somministrare endovena è stata calcolata sulla base della quantità di carboidrati previsti nella dieta per la fase post-acuta. In particolare la quantità di carboidrati da infondere viene calcolata facendo riferimento al quantitativo di carboidrati della dieta che fornisce 20 kcal per kg di peso ideale calcolato secondo la formula di Lorentz, applicando una riduzione del 10%, corrispondente alla quota di carboidrati usualmente non assorbita dall'intestino. Per facilitare l'identificazione della dose di soluzione glucosata da somministrare al singolo paziente si sono identificate due velocità di infusione per i pazienti di sesso femminile di altezza inferiore o uguale a 160 cm e superiore a 160 cm (rispettivamente uguali a 32 e 34 ml/h) e due velocità di infusione per i pazienti di sesso maschile di altezza inferiore o uguale a 175 cm e superiore a 175 cm (rispettivamente uguali a 35 e 39 ml/h). Nel caso sia impossibile reperire una vena centrale la stessa quantità di glucosio viene garantita dalla somministrazione per via enterale tramite sondino nasogastrico della stessa soluzione a velocità incrementata del 10% per poter garantire un assorbimento di zuccheri equivalente.

Dopo l'avvio dell'infusione di insulina il protocollo prevede un controllo della glicemia ogni ora fino a ottenere tre valori consecutivi che rientrano nel range che si è definito ottimale, tra 100 e 139 mg/dl; da quel momento i controlli vengono effettuati ogni 2 ore. In caso di uscite dal range glicemico ottimale, di variazioni dello stato clinico del paziente o di inizio o interruzione di terapia con amine o steroidi, di terapia renale sostitutiva (emodialisi o CVVH) il protocollo prevede il ripristino di controlli glicemici orari. I nomogrammi utilizzati per regolare la velocità di infusione dell'insulina in funzione dei valori glicemici misurati nel corso dell'infusione sono riportati in tabella 2 (controlli glicemici orari) e in tabella 3 (controlli glicemici ogni 2 ore). I nomogrammi prevedono che, misurato il valore della glicemia, si calcoli la variazione percentuale rispetto al valore precedente e, individuato l'intervallo corrispondente, si imposti la nuova velocità moltiplicando la velocità in corso per il valore riportato nella casella a fianco dello schema.

In caso di sviluppo di valori ipoglicemici il protocollo di Yale prevede la somministrazione endovena di 12,5 o 25 g di glucosio in caso di valori glicemici rispettivamente compresi tra 50 e 74 mg/dl o inferiori a 50 mg/dl; nel protocollo DDD è previsto l'uso di boli di soluzione glucosata diversificati in funzione del valore glicemico raggiunto, così come suggerito da Richardson²⁸.

Il protocollo prevede, come nello studio DIGAMI, il passag-

Tabella 2 Nomogramma per la regolazione dell'infusione di insulina endovena secondo il protocollo DDD: schema A (precedente controllo della glicemia un'ora prima).

1. Valore glicemico attuale (mg/dl)	2. Variazione della glicemia (valore attuale/precedente)	3. Come variare la velocità di infusione dell'insulina (ml/h)
≥ 240	Superiore a 0,95	Velocità attuale × 1,3
	0,85-0,95	Velocità attuale × 1,2
	0,75-0,84	Velocità attuale × 1,1
	0,65-0,74	Velocità invariata
	0,55-0,64	Velocità attuale × 0,9
	0,45-0,54	Velocità attuale × 0,8
	Inferiore a 0,45	Velocità attuale × 0,7
190-239	Superiore a 1,05	Velocità attuale × 1,3
	0,95-1,05	Velocità attuale × 1,2
	0,85-0,94	Velocità attuale × 1,1
	0,75-0,84	Velocità invariata
	0,65-0,74	Velocità attuale × 0,9
	0,55-0,64	Velocità attuale × 0,8
	Inferiore a 0,55	Velocità attuale × 0,7
140-189	Superiore a 1,15	Velocità attuale × 1,3
	1,06-1,15	Velocità attuale × 1,2
	0,95-1,05	Velocità attuale × 1,1
	0,85-0,94	Velocità invariata
	0,75-0,84	Velocità attuale × 0,9
	0,65-0,74	Velocità attuale × 0,8
	Inferiore a 0,65	Velocità attuale × 0,7
100-139	Superiore a 1,25	Velocità attuale × 1,3
	1,16-1,25	Velocità attuale × 1,2
	1,06-1,15	Velocità attuale × 1,1
	0,95-1,05	Velocità invariata
	0,85-0,94	Velocità attuale × 0,9
	0,75-0,84	Velocità attuale × 0,8
	Inferiore a 0,75	Velocità attuale × 0,7
75-99	Superiore a 1,05	Velocità invariata
	0,95-1,05	Velocità attuale × 0,9
	0,85-0,94	Velocità attuale × 0,8
	Inferiore a 0,85	Intervento correttivo A
50-74	Intervento correttivo B	
< 50	Intervento correttivo C	

Interventi correttivi

A: 1) stop infusione; 2) ricontrollare la glicemia ogni 30': quando ≥ 100 mg/dl riprendere l'infusione alla velocità precedente × 0,7.
B: 1) stop infusione; 2) somministrare glucosata al 20% in bolo ev (ml da infondere: 120 – valore glicemico attuale); 3) ricontrollare la glicemia dopo 15': a) se glicemia ≥ 100 mg/dl riprendere l'infusione alla velocità precedente × 0,6; b) se glicemia < 100 mg/dl ritornare al punto 2.
C: 1) stop infusione; 2) somministrare glucosata al 20% in bolo ev (ml da infondere: 120 – valore glicemico attuale); 3) ricontrollare la glicemia dopo 15': a) se glicemia ≥ 100 mg/dl riprendere l'infusione alla velocità precedente × 0,5; b) se glicemia < 100 mg/dl ritornare al punto 2.

Tabella 3 Nomogramma per la regolazione dell'infusione di insulina endovena secondo il protocollo DDD: schema B (precedente controllo della glicemia 2 ore prima). Per gli interventi correttivi A, B e C si veda la tabella 2.

1. Valore glicemico attuale (mg/dl)	2. Variazione della glicemia (valore attuale/precedente)	3. Come variare la velocità di infusione dell'insulina (ml/h)
≥ 240	Superiore a 3,00	Velocità attuale × 3,00
	2,50-3,00	Velocità attuale × 2,60
	Inferiore a 2,50	Velocità attuale × 2,20
190-239	Superiore a 2,00	Velocità attuale × 2,00
	1,75-2,00	Velocità attuale × 1,80
	Inferiore a 1,75	Velocità attuale × 1,60
140-189	Superiore a 1,45	Velocità attuale × 1,50
	1,36-1,45	Velocità attuale × 1,40
	1,26-1,35	Velocità attuale × 1,30
	1,16-1,25	Velocità attuale × 1,20
131-139	Inferiore a 1,15	Velocità attuale × 1,10
	Superiore a 1,15	Velocità attuale × 1,15
	1,05-1,15	Velocità attuale × 1,10
110-130	Inferiore a 1,05	Velocità attuale × 1,05
	Superiore a 1,15	Velocità attuale × 1,10
	1,06-1,15	Velocità attuale × 1,05
	0,95-1,05	Velocità invariata
100-109	0,85-0,94	Velocità attuale × 0,95
	Inferiore a 0,85	Velocità attuale × 0,90
	Superiore a 0,95	Velocità attuale × 0,95
	0,85-0,95	Velocità attuale × 0,90
75-99	Inferiore a 0,85	Velocità attuale × 0,85
	Superiore a 0,90	Velocità attuale × 0,90
	0,70-0,90	Velocità attuale × 0,80
50-74	Intervento correttivo B	
< 50	Intervento correttivo C	

gio dalla terapia insulinica infusione a quella sottocutanea dopo un periodo di almeno 24 ore di valori glicemici nel range desiderato (tra 100 e 139 mg/dl) nella maggior parte dei controlli, utilizzando una procedura standardizzata che prevede di somministrare sottocute una quantità di insulina calcolata sulla base di quella somministrata endovena nelle ultime ore di infusione²⁹.

Per valutare l'efficacia e la tollerabilità dei due protocolli infusivi utilizzati si sono considerati i seguenti parametri:

- tempo necessario per il raggiungimento del range glicemico desiderato;
- dopo il raggiungimento della glicemia ottimale, percentuale dei valori glicemici a target, media dei valori glicemici e loro variabilità;
- frequenza degli episodi ipoglicemici e adeguatezza della loro correzione.

Al fine di ottenere la maggior condivisione possibile, nella fase di preparazione del protocollo sono state effettuate riunioni con il personale medico, infermieristico e di supporto. In tali incontri sono stati illustrati lo scopo e i benefici di un trattamento intensivo dell'iperglicemia nel contesto delle SCA, sono stati affrontati gli aspetti della sicurezza cercando di ridurre il timore di indurre ipoglicemie e si è presentato il protocollo e il materiale così da sollecitare proposte di semplificazione e ottimizzazione.

Analisi statistica

I dati relativi alle variabili quantitative sono presentati come media ± deviazione standard (DS) in caso di distribuzione normale e come mediana e range tra primo e terzo quartile (IQR) in caso di distribuzione non normale. I dati relativi alle variabili qualitative sono presentati come percentuali.

Il confronto delle variabili quantitative distribuite normalmente è stato effettuato con il test t di Student e quello delle variabili distribuite in modo non normale con il Mann-Whitney test. Il confronto delle variabili qualitative è stato effettuato con il test chi-quadrato. Un valore di $p < 0,05$ con il test a due code è stato considerato statisticamente significativo.

Risultati

Popolazione in studio

Dall'1.3.2006 al 31.8.2006 sono stati ricoverati nella nostra UTIC per sospetta SCA 40 pazienti con diabete mellito noto o glicemia all'ingresso > 200 mg/dl. Non sono stati inclusi nello studio 4 pazienti (10,0%) per errore e una paziente perché portatrice di neoplasia in fase terminale. Dei 35 pazienti inclusi nello studio, 15 sono stati trattati secondo il primo protocollo (fase 1, protocollo di Yale) e 20 secondo la versione modificata (fase 2, protocollo DDD).

In tabella 4 sono riportate le principali caratteristiche dei 35 pazienti in studio. Nei 34 pazienti con diabete mellito noto 3 casi erano di tipo 1 e in 11 pazienti era in corso un trattamento insulinico. In 29 pazienti (82,9%) il sospetto diagnostico di sindrome coronarica acuta formulato all'ingresso è stato confermato in dimissione con 27 diagnosi di infarto del miocardio e 2 di angina instabile. I pazienti inclusi nella fase 1 e 2 dello studio risultano sovrapponibili per tutte le principali caratteristiche cliniche tranne che per il sesso (maschile in 9 pazienti su 15 nella prima fase e in 18 su 20 nella seconda).

Controllo dei valori glicemici

La glicemia all'inizio dell'infusione di insulina era in media pari a $184,2 \pm 71,9$ mg/dl. La mediana del tempo medio necessario a raggiungere il target glicemico (100-139 mg/dl) è stata pari a 3 ore (IQR 2-6) e la successiva durata media dell'infusione è stata di $48,3 \pm 18,5$ ore.

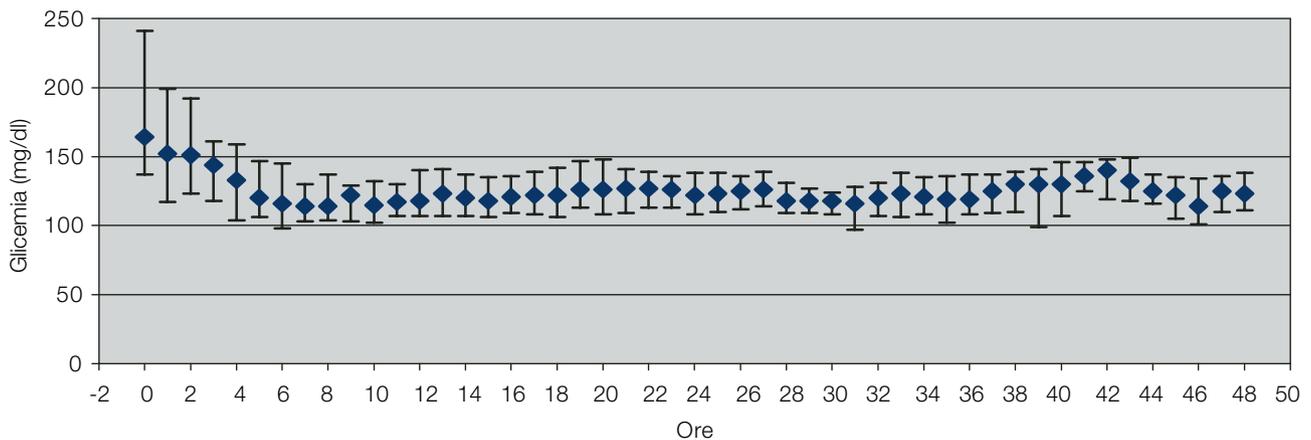


Figura 1 Controllo dei valori glicemici nelle prime 48 ore di infusione di insulina ev (mediana e range interquartile dei valori glicemici basali e delle successive 48 ore).

In figura 1 è riportato l'andamento dei valori glicemici nelle prime 48 ore di infusione. Una volta che il livello glicemico risultava sotto 140 mg/dl, le successive determinazioni glicemiche sono rimaste a target in circa due terzi dei casi (mediana 61%, IQR 52-77) e il valore medio della glicemia per paziente è stato di $123,4 \pm 8,8$ mg/dl. La dose di insulina endovena necessaria a mantenere la glicemia nel range ottimale è stata in media pari a $1,7 \pm 0,9$ U/h.

Durante le 1821 ore di infusione di insulina si sono registrati 29 valori glicemici inferiori a 70 mg/dl (1,6% di tutti i valori glicemici orari, in media un episodio ogni 63 ore di infusione); in 3 casi si sono registrati valori inferiori a 40 mg/dl (0,2%, in media un caso ogni 607 ore di infusione). Episodi di glicemia inferiore a 70 mg/dl si sono registrati nel 42,9% dei pazienti con una media di $0,8 \pm 1,2$ episodi per paziente. Tutti gli episodi ipoglicemici risultavano corretti dal trattamento con glucosio ev già al primo controllo dopo 15'. In nessun paziente l'ipoglicemia ebbe alcuna conseguenza clinica, tranne in un caso in cui si associò a tachicardia sinusale e segni di ischemia all'ECG senza angor prontamente regrediti dopo correzione dell'ipoglicemia.

Morbilità e mortalità

Durante il ricovero di questi pazienti si è verificato in un caso lo sviluppo di insufficienza renale acuta, in tre casi la comparsa di un processo infettivo che ha richiesto l'uso di terapia antibiotica e nessun caso di decesso.

Confronto tra fase 1 e fase 2

I pazienti trattati con il protocollo DDD risultavano avere valori glicemici di partenza lievemente superiori al gruppo trattato con il protocollo di Yale e hanno impiegato un tempo lievemente superiore a raggiungere il target; entrambe le differenze non risultano peraltro statisticamente significative (Tab. 5). Dopo il primo valore a target entrambi i protocolli mantengono una glicemia media simile ma con il protocollo DDD si è registrata una significativa riduzione delle oscillazioni dei valori glicemici, con una riduzione della mediana della deviazione standard dei valori glicemici da 27 a 22 ($p = 0,036$) (Tab. 5). Questa minore variabilità dei valori glicemici ha consentito di ottenere con il protocollo DDD una

Tabella 4 Caratteristiche della popolazione studiata.

Caratteristiche	Totale (n = 35)	Fase 1 (n = 15)	Fase 2 (n = 20)	p
Età (aa, media \pm DS)	70,6 \pm 8,8	73,6 \pm 8,8	68,3 \pm 8,2	0,081
Sesso (M, n, %)	27 (77,1%)	9 (60,0%)	18 (90,0%)	0,036
Storia di diabete (n, %)	33 (97,2%)	15 (100,0%)	19 (95,0%)	0,380
Trattamento ipoglicemizante (n, %)	31 (88,6%)	13 (86,7%)	18 (90,0%)	0,759
BMI (kg/m ² , mediana, Q1-Q3)	25,9 (23,3-30,2)	24,8 (22,3-27,4)	28,7 (24,2-30,4)	0,207
Glicemia all'arrivo in ospedale (mg/dl, mediana, Q1-Q3)	183 (142-297)	183 (139-290)	183 (152-292)	0,841
HbA _{1c} (% , media \pm DS)	7,6 \pm 1,4	7,6 \pm 1,2	7,7 \pm 1,6	0,761

DS: deviazione standard; Q1-Q3: primo e terzo quartile.

Tabella 5 Controllo dei valori glicemici e comparsa di ipoglicemie durante l'infusione di insulina secondo il protocollo di Yale (fase 1) e il protocollo DDD (fase 2).

Caratteristiche	Totale (n = 35)	Fase 1 (n = 15)	Fase 2 (n = 20)	p
Glicemia all'inizio dell'infusione (mg/dl, media \pm DS)	184,2 \pm 71,9	167,7 \pm 60,4	196,7 \pm 78,6	0,227
Durata dell'infusione dopo il primo valore a target (ore, media \pm DS)	48,3 \pm 18,5	55,0 \pm 19,9	43,2 \pm 16,1	0,071
Valori glicemici a target dopo il primo nel range ottimale (mg/dl, mediana e Q1-Q3)	61 (52-77)	56 (46-69)	68 (53-81)	0,105
Valori glicemici medi dopo il primo nel range ottimale (mg/dl, media \pm DS)	123,4 \pm 8,8	123,7 \pm 8,3	123,2 \pm 9,3	0,877
Variabilità dei valori glicemici dopo il raggiungimento del target (mg/dl, mediana e Q1-Q3 della DS dei valori medi)	24 (15-32)	27 (22-39)	22 (15-28)	0,036
Pazienti con episodi ipoglicemici (n, %)	15 (43%)	9 (60%)	6 (30%)	0,076
Numero di episodi ipoglicemici per paziente (mediana e IQR)	0 (0-1)	1 (0-2)	0 (0-1)	0,162

DS: deviazione standard; Q1-Q3: primo e terzo quartile.

percentuale superiore di valori a target, pari al 68%, anche se il confronto con quanto ottenuto con il protocollo di Yale non raggiunge la significatività statistica (Tab. 5). Per il più stabile controllo dei valori glicemici l'infusione di insulina è durata 12 ore meno nel gruppo trattato con il protocollo DDD: dopo il primo valore a target la durata media dell'infusione di insulina è stata di 55,0 \pm 19,9 ore nella fase 1 e di 43,2 \pm 16,1 ore nella fase 2 ($p = 0,071$). Le dosi medie orarie di insulina utilizzate nelle due fasi dello studio sono invece risultate sovrapponibili: 1,9 \pm 0,8 nella fase 1 e 1,6 \pm 1,1 nella fase 2.

Durante le 879 ore di infusione di insulina con il protocollo di Yale si sono osservati 17 episodi ipoglicemici con riduzione della glicemia sotto i 70 mg/dl, 1,9%, uno ogni 52 ore, mentre durante le 942 ore di infusione con il protocollo DDD se ne sono osservati 12, 1,3%, uno ogni 79 ore. Rispetto al protocollo di Yale, il protocollo DDD ha dimezzato il numero medio per paziente degli episodi ipoglicemici (da 1,1 a 0,6) e la proporzione dei pazienti coinvolti, dal 60 al 30% ($p = 0,076$) (Tab. 5). Mentre la mediana dei valori glicemici in corso di ipoglicemia risulta sovrapponibile nelle due fasi, rispettivamente pari a 61 (IQR 51-66) e 59 (IQR 46-66) ($p = 0,507$), la mediana dei valori glicemici dopo 15' dalla somministrazione di glucosio endovena risulta significativamente superiore dopo la correzione prevista dal protocollo di Yale rispetto a quella utilizzata col protocollo DDD, rispettivamente pari a 142 (IQR 123-171) e 102 (IQR 83-130) mg/dl ($p = 0,005$). L'applicazione del protocollo di correzione dell'ipoglicemia con il protocollo di Yale portava nella metà dei casi a un *rebound* iperglicemico che si protraeva per alcune ore (glicemia media nelle 3 ore successive all'ipoglicemia \geq 140 mg/dl), fenomeno sempre evitato con il protocollo DDD ($p = 0,007$).

Discussione

Negli ultimi anni, parallelamente al moltiplicarsi delle evidenze sul rischio di una condizione di iperglicemia nel corso di condizioni cliniche critiche e al comparire delle prime evidenze di beneficio di un trattamento aggressivo di valori glicemici elevati in differenti contesti clinici⁴⁻¹⁰, sono comparse in letteratura sempre più frequentemente raccomandazioni¹¹⁻¹⁵ per uno stretto controllo glicemico in questi pazienti, in genere ottenibile con l'uso di insulina in infusione endovenosa continua.

In assenza di target glicemici raccomandati durante l'infusione di insulina nei pazienti con iperglicemia in corso di SCA, e in considerazione del rischio osservato non solo in presenza di valori glicemici particolarmente elevati ma anche di valori eccessivamente bassi^{30,31} abbiamo deciso di adottare un protocollo con un goal glicemico intermedio tra quelli testati nei diversi trial clinici⁵⁻¹⁰. Per favorire il tempestivo adeguamento della dose di insulina somministrata alla risposta glicemica si è anche ritenuto fondamentale disporre di un protocollo che fosse facilmente utilizzabile dal personale infermieristico dell'UTIC in modo autonomo.

Abbiamo pertanto scelto il protocollo di Yale, il primo protocollo a totale gestione infermieristica validato per il mantenimento di uno stretto controllo glicemico (tra 100 e 139 mg/dl) in pazienti ricoverati in unità di terapia intensiva a indirizzo medico¹⁸.

Il protocollo di Yale per l'infusione di insulina endovena è stato incluso all'interno di uno schema più complessivo di gestione dei pazienti con diabete o con iperglicemia da stress ricoverati in UTIC per una SCA, schema cui è stato dato il nome di OCTOPUS (Organizzazione e ottimizzazione delle Cure in Team per il miglioramento degli Outcome nei

Pazienti con iperglicemia ricoverati in UTIC-cardiologia per (Sindrome coronarica acuta) per via della molteplicità degli aspetti terapeutici previsti (terapia insulinica inizialmente per via endovena e successivamente per via sottocutanea, apporto glucidico controllato endovena nella fase acuta e per os in quella successiva ecc.) e del tipo di personale coinvolto (medici, infermieri e personale ausiliario dell'UTIC e della Cardiologia, medici e infermieri del Servizio di Diabetologia e Malattie Metaboliche, dietiste, cuochi ecc.). Dopo aver organizzato riunioni di presentazione sia al personale medico sia a quello infermieristico del reparto di UTIC e di cardiologia, il primo marzo 2006 si è iniziato ad applicare il protocollo nel nostro reparto. Nei primi 6 mesi il protocollo è stato testato su 35 pazienti consecutivamente ricoverati nella nostra UTIC per una sospetta SCA con diabete noto o con glicemia all'arrivo in PS superiore a 200 mg/dl.

Il controllo dei valori glicemici osservato nella nostra popolazione risulta superiore a quanto generalmente ottenuto con altri protocolli: 61% di glicemie a target rispetto a percentuali comprese tra il 41 e il 52% in altri studi^{18,19,22-25,27}. Con un solo altro protocollo si sono osservate percentuali di controllo analoghe alle nostre utilizzando però un algoritmo che combina boli orari di insulina con variazioni della velocità di somministrazione della nutrizione parenterale²⁶.

Risulta comunque difficile confrontare i diversi studi a causa delle diverse tipologie di pazienti inclusi e dei differenti obiettivi glicemici adottati. Nello studio di Goldberg et al. del 2004, l'unico con obiettivo glicemico sovrapponibile al nostro, condotto su pazienti critici ricoverati in unità di terapia medica intensiva prevalentemente per problemi di insufficienza respiratoria, il 52% delle glicemie orarie dopo il raggiungimento del target cadeva entro il range compreso tra 100 e 139 mg/dl¹⁸.

La popolazione inclusa nel nostro studio risulta costituita per la maggior parte da pazienti con infarto miocardico acuto (78% dei casi), mentre in tutti gli altri studi i pazienti erano costituiti da una popolazione eterogenea ricoverata in unità di cure intensive non cardiologiche¹⁸⁻²⁷. Nella quasi totalità dei nostri pazienti era presente una storia di diabete, contrariamente a quanto accade nelle popolazioni incluse negli altri studi in cui la percentuale oscilla dallo 0 al 79%^{18,19,21,23-27}. Nello studio di Goldberg et al., i diabetici noti costituiscono solo il 56% della casistica¹⁸. Nella maggior parte dei nostri pazienti era in corso prima del ricovero un trattamento ipoglicemizzante orale con un controllo discreto dei valori glicemici: oltre la metà dei pazienti presentava infatti valori di Hb glicata all'ingresso inferiori al 7,5%. I valori di glicemia all'inizio dell'infusione di insulina risultano nella nostra popolazione inferiori rispetto a quanto generalmente osservato negli altri studi^{18,19,22-24,27}, come pure la dose media oraria di insulina da infondere per mantenere la normoglicemia^{18,24-27}. Nel lavoro originale di presentazione del protocollo di Yale, per esempio, la glicemia basale era pari a 272 mg/dl, quasi 100 mg/dl più alta rispetto a quella della nostra popolazione, e la dose media di insulina necessaria a mantenere la glicemia nello stesso range utilizzato nel nostro studio era più che doppia: 4 U/h vs 1,7 U/h¹⁸. Queste osservazioni suggeriscono che il paziente con SCA si trovi generalmente in una con-

dizione di stress minore rispetto ai pazienti critici ricoverati in rianimazione e di conseguenza sviluppi una minore iperglicemia e richieda dosi più basse di insulina per controllarla. Questo fatto da un lato rende difficile confrontare l'efficacia e la sicurezza di diversi protocolli in contesti clinici differenti¹⁸⁻²⁷, dall'altro sottolinea il rischio di estrapolare i risultati positivi degli studi che hanno valutato l'utilità di interventi aggressivi sul controllo glicemico in situazioni critiche^{8,9} a popolazioni di pazienti diverse da quelle incluse nei trial.

In tutta la nostra popolazione abbiamo osservato la comparsa di episodi ipoglicemici (glicemia < 70 mg/dl) nel 43% dei soggetti, con una frequenza di 1 caso ogni 63 ore di infusione. Valori di glicemia inferiori a 40 mg/dl si sono verificati ogni 500 ore di infusione (0,2% delle glicemie orarie). Tutti gli episodi ipoglicemici sono prontamente regrediti dopo correzione e non hanno dato luogo ad alcuna conseguenza clinica significativa. Per quanto sia difficile confrontare l'incidenza di ipoglicemie nella nostra popolazione rispetto a quella osservata negli altri studi¹⁸⁻²⁷, sia per i diversi criteri usati per definire gli episodi ipoglicemici sia per le differenze dei target glicemici adottati, rispetto al protocollo originale di Yale nella nostra popolazione sono state osservate più ipoglicemie. Infatti nella nostra casistica valori glicemici inferiori a 60 e 40 mg/dl hanno rappresentato lo 0,6 e 0,1% di tutte le glicemie misurate dopo il primo valore sotto i 140 mg/dl contro lo 0,3 e 0,05% rispettivamente della popolazione reclutata a Yale¹⁸. L'adozione del nuovo protocollo DDD ha permesso di ottenere miglioramenti sia rispetto all'efficacia del controllo dei valori glicemici sia rispetto alla sua sicurezza. Infatti è stata osservata una significativa riduzione dell'oscillazione dei valori glicemici una volta raggiunta la glicemia target e, conseguentemente, una riduzione degli episodi ipoglicemici. Sebbene le glicemie medie siano risultate sovrapponibili con i due protocolli i pazienti trattati con il protocollo DDD presentano, una volta che la glicemia scende sotto i 140 mg/dl, ben il 68% di valori a target rispetto al 56% con il protocollo di Yale, percentuale superiore a quelle osservate in tutti gli altri studi^{18,19,22-27}. Con il protocollo DDD, dopo il raggiungimento del target, valori superiori a 200 mg/dl si sono registrati in meno dell'uno per cento di tutte le misurazioni come pure valori inferiori a 70 mg/dl.

L'applicazione del protocollo per il controllo intensivo della glicemia nella pratica quotidiana del lavoro in UTIC non ha comportato rilevanti difficoltà nel personale sia medico sia infermieristico e da allora viene applicato sistematicamente in tutti i pazienti diabetici o con iperglicemia ricoverati in UTIC per una SCA. In particolare, nonostante abbia comportato un indubbio sovraccarico di lavoro, questo protocollo è stato accolto favorevolmente da tutto il personale infermieristico in virtù della immediata constatazione della sua facilità di applicazione associata a grande efficacia e sicurezza.

Il trattamento insulinico per via endovenosa è stato generalmente iniziato non appena effettuate tutte le terapie cardiologiche raccomandate della fase acuta, inclusa l'eventuale angioplastica primaria in casi di infarto miocardico con soprassollamento di ST, così da non creare difficoltà in una fase particolarmente critica della gestione del paziente. Nei pochi casi di temporanea uscita del paziente dall'UTIC (per

esempio, per una procedura di coronarografia con eventuale angioplastica) le infusioni di insulina e di glucosata sono state interrotte e immediatamente riprese al rientro in UTIC senza il riscontro di particolari problemi.

La novità del lavoro risiede nell'aver valutato la fattibilità di uno stretto controllo glicemico in un tipo di pazienti (sospetto di SCA) e in un setting (UTIC) per i quali non esistevano al momento dello studio e non esistono a tutt'oggi analoghe esperienze. Negli studi DIGAMI^{5,6} condotti su pazienti diabetici con infarto miocardico acuto, infatti, il protocollo infusivo di insulina e glucosio si poneva un target glicemico più elevato e non era a totale gestione infermieristica. Anche nel recente studio HI-5¹⁰, su pazienti con infarto miocardico acuto e storia di diabete o con glicemia all'ingresso superiore a 140 mg/dl, veniva utilizzato un protocollo con target glicemico più elevato, tra 72 e 180 mg/dl.

La collaborazione e la condivisione fattiva tra cardiologo e diabetologo è stata fondamentale non solo nella fase iniziale di ideazione e definizione del protocollo e delle sue procedure ma anche nella successiva fase della loro applicazione e periodica rivalutazione. Pur essendo il protocollo di infusione endovenosa di insulina divenuto una procedura di routine nell'ambito delle attività della nostra UTIC a quasi totale gestione infermieristica, il diabetologo rimane comunque una figura di riferimento fondamentale e insostituibile sia per garantire una continua ottimizzazione delle procedure sia per affrontare eventuali evenienze cliniche non previste dal protocollo.

I risultati presentati in questo lavoro rappresentano una valutazione preliminare relativa ai primi mesi di applicazione nella nostra UTIC di due protocolli per uno stretto controllo glicemico. Le caratteristiche di efficacia e di sicurezza del protocollo di Yale e DDD dovranno essere rivalutate su casistiche maggiori e in contesti diversi da quelli del centro in cui sono stati sviluppati.

In sintesi, questo studio descrive i primi mesi di applicazione di protocolli tesi a ottenere uno stretto controllo glicemico in pazienti ricoverati in UTIC per una SCA con una storia di diabete mellito o con iperglicemia da stress. I risultati osservati dimostrano la fattibilità e la sicurezza dell'utilizzo nella normale attività di una UTIC di protocolli a totale gestione infermieristica per il controllo intensivo della glicemia con insulina in infusione endovenosa. Il protocollo DDD, ideato dal nostro gruppo di lavoro, sembra fornire in questo contesto risultati migliori rispetto al protocollo di Yale.

Ringraziamenti

Si ringrazia il dott. Stefano Signorini della UOC di Medicina di Laboratorio dell'Ospedale di Desio per il prezioso contributo nella validazione della metodica di misurazione della glicemia, il personale della cucina dell'Ospedale di Desio gestita dalla ditta SeRist per la paziente collaborazione nella preparazione dei pasti a contenuto glicemico predefinito, le dott.sse Simona Barlera e Carla Roncaglionni dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" di Milano per l'opera di consulenza su come condurre le analisi statistiche.

Il Gruppo di Studio DDD (*Desio Diabetes Diagram*) è composta da:

- personale medico della UOC di Cardiologia/UTIC: M. De Martini, A. Alberzoni, F. Avanzini, P. Bertocchi, P. Camisasca, W. Donzelli, G. Iacuitti, G. Mantovani, M. Mistò, E. Planca, G. Pozzoli, D. Saltafossi, S. Tresoldi, P. Vandoni;
- personale infermieristico della UOC di Cardiologia/UTIC: S. Tomasello, R. Amodio, M. Berizzi, J. Bertazzolo, S. Botton, G. Busi, S. Carbone, M. Caspani, L. Ciotta, A. Colaianni, R. Cotza, A. De Ponti, E. Di Rocco, V. Donè, G. Feroletto, A.M. Gagliardi, M. Klajn, M. Iardi, A. Ledda, R. Mamo, M. Mulieri, F. Orsenigo, E. Palazzo, C. Radaelli, I. Saltarel, L. Sorbara, G. Stelluti, S. Sutura, L. Tonelli;
- personale di supporto della UOC di Cardiologia/UTIC: L. Battaglia, M. Calati, P. Sala;
- personale medico della UOS di Diabetologia e Malattie Metaboliche: G. Marelli, E. Fochesato;
- personale infermieristico della UOS di Diabetologia e Malattie Metaboliche: L. Bellato, M. Fedeli, A. Merlini, G. Pinelli;
- dietiste del Servizio di Dietologia: E. Colombo, E. De Luca, C. Galimberti.

Bibliografia

1. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Rydén L. *Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) Study*. *Circulation* 1999;99:2626-32.
2. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. *Stress hyperglycemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview*. *Lancet* 2000;355:773-8.
3. Kosiborod M, Rathore SS, Inzucchi SE, Masoudi FA, Wang Y, Havranek EP et al. *Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction: implication for patients with and without recognized diabetes*. *Circulation* 2005;111:3078-86.
4. Langley J, Adams G. *Insulin-based regimens decrease mortality rates in critically ill patients: a systematic review*. *Diabetes Metab Res Rev* 2007;23:184-92.
5. Malmberg K, DIGAMI Study Group. *Prospective randomized study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus*. *BMJ* 1997;314:1512-5.
6. Malmberg K, Rydén L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K et al. *Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity*. *Eur Heart J* 2005;26:650-61.
7. Furnary AP, Gao G, Grunkemeier GL, Wu J, Zerr KJ, Bookin SO et al. *Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting*. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:1007-21.
8. 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;345:1359-67.
9. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I et al. *Intensive insulin therapy in the medical ICU*. *N Engl J Med* 2006;354:449-61.
10. Cheung NW, Wong VW, McLean M. *The Hyperglycaemia Intensive Insulin Infusion in Infarction (HI-5) Study. A randomized controlled trial of insulin infusion therapy for myocardial infarction*. *Diabetes Care* 2006;29:765-70.

11. Trence 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;88:2430-7.
12. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, Ahmann A, Smith EP, Schafer RG et al.; Diabetes in Hospitals Writing Committee. *Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals.* Diabetes Care 2004;27:553-91.
13. American College of Endocrinology Task Force on Inpatient Diabetes and Metabolic Control. *American College of Endocrinology position statement on inpatient diabetes and metabolic control.* Endocr Pract 2004;10(suppl 2):4-9.
14. American Diabetes Association. *Standards of medical care in diabetes – 2007.* Diabetes Care 2007;30:S4-41.
15. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary.* Eur Heart J 2007;28:88-136.
16. Meijering S, Corstjens AM, Tulleken JE, Meertens JH, Zijlstra JG, Ligtenberg JJ. *Towards a feasible algorithm for tight glycaemic control in critically ill patients: a systematic review of the literature.* Critical Care 2006;10:R19.
17. Wilson M, Weinreb J, Soo Hoo GW. *Intensive insulin therapy in critical care. A review of 12 protocols.* Diabetes Care 2007;30:1005-11.
18. Goldberg PA, Siegel MD, Sherwin RS, Halickman JI, Lee M, Bailey VA et al. *Implementation of a safe and effective insulin infusion protocol in a medical intensive care unit.* Diabetes Care 2004;27:461-7.
19. Goldberg PA, Roussel MG, Inzucchi SE. *Clinical results of an updated insulin infusion protocol in critically ill patients.* Diabetes Spectrum 2005;18:188-91.
20. Kanji S, Singh A, Tierney M, Meggison H, McIntyre L, Hebert PC. *Standardization of intravenous insulin therapy improves the efficiency and safety of blood glucose control in critically ill adults.* Intensive Care Med 2004;30:804-10.
21. Laver S, Preston S, Turner D, McKinsty C, Padkin A. *Implementing intensive insulin therapy: development and audit of the Bath insulin protocol.* Anaesth Intensive Care 2004;32:311-6.
22. Krinsley JS. *Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill patients.* Mayo Clin Proc 2004;79:992-1000. Erratum in Mayo Clin Proc 2005;80:1101.
23. Chant C, Wilson G, Friedrich JO. *Validation of an insulin infusion nomogram for intensive glucose control in critically ill patients.* Pharmacotherapy 2005;25:352-9.
24. Quinn JA, Snyder SL, Berghoff JL, Colombo CS, Jacobi J. *A practical approach to hyperglycemia management in the intensive care unit: evaluation of an intensive insulin infusion protocol.* Pharmacotherapy 2006;26:1410-20.
25. Iqbal M, Al-Aithan AM, Rehmani R, Eledrisi M. *Initial experience with an intensive care hyperglycemia protocol in a Saudi Arabian intensive care unit.* Saudi Med J 2006;27:492-6.
26. Lonergan T, Compte AL, Willacy M, Chase JG, Shaw GM, Hann CE et al. *A pilot study of the SPRINT protocol for tight glycemic control in critically ill patients.* Diabetes Technol Ther 2006;8:449-62.
27. Balkin M, Mascioli C, Smith V, Alnachawati H, Mehrishi S, Saydain G et al. *Achieving durable glucose control in the intensive care unit without hypoglycaemia: a new practical IV insulin protocol.* Diabetes Metab Res Rev 2007;23:49-55.
28. Richardson P, Steed RD, Davidson PC. *Immediate correction of hypoglycemia without rebound using simple variable dosing of IV glucose [abstract].* Diabetes 1999;48(suppl 1):A363.
29. Marelli G, Avanzini F, Donzelli W, Bellato L, Sorbara L, Palazzo E et al. *Transizione dalla terapia insulinica infusiva a quella sottocutanea: esperienza pilota in pazienti diabetici con sindrome coronarica acuta.* G It Diabetol Metab 2007;27:212-9.
30. Svensson A, McGuire DK, Abrahamsson P, Dellborg M. *Association between hyper- and hypoglycaemia and 2 year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events.* Eur Heart J 2005;26:1255-61.
31. Pinto DS, Skolnick AH, Kirtane AJ, Murphy SA, Barron HV, Giugliano RP et al. *U-shaped relationship of blood glucose with adverse outcomes among patients with ST-segment elevation myocardial infarction.* JACC 2005;46:178-80.