



Disponibile online all'indirizzo [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

**SciVerse ScienceDirect**

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/itjm](http://www.elsevier.com/locate/itjm)



DOCUMENTO DI CONSENSUS

## **Triologue. La gestione dell'iperglicemia in area medica. Istruzioni per l'uso**

### *Triologue. Managing hyperglycaemia in internal medicine. Instructions for use*☆

Documento condiviso di Associazione Medici Diabetologi (AMD), Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti (FADOI) e Società Italiana di Diabetologia (SID)

*Consensus document of the Associazione Medici Diabetologi (AMD), Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti (FADOI) and Società Italiana di Diabetologia (SID)*

**Giampietro Beltramello<sup>a</sup>, Valeria Manicardi<sup>b</sup>, Roberto Trevisan<sup>c</sup>**

<sup>a</sup> *Unità di Medicina Interna, Ospedale San Bassiano, Bassano del Grappa (VI)*

<sup>b</sup> *Dipartimento di Medicina Interna, Ospedale "E. Franchini", Montecchio Emilia (RE)*

<sup>c</sup> *USC Diabetologia, Ospedali Riuniti di Bergamo*

**Partecipanti del progetto TRIALOGUE**

#### **AMD**

**Coordinatori:** Carlo Bruno Giorda (Torino), Sandro Gentile (Napoli)

**Expert Panel:** Raffaella Fresa (Cava de' Tirreni, Salerno), Valeria Manicardi (Montecchio E., Reggio Emilia), Maria Chantal Ponziani (Novara)

#### **FADOI**

**Coordinatori:** Carlo Nozzoli (Firenze), Mauro Campanini (Novara)

**Expert Panel:** Gian Pietro Beltramello (Bassano del Grappa, Vicenza), Giuseppe Campagna (Latina), Audenzio D' Angelo (Palermo), Luigi Magnani (Voghera), Domenico Panuccio (Bologna), Giuseppe Seghieri (Pistoia)

#### **SID**

**Coordinatori:** Gabriele Riccardi (Napoli), Stefano Del Prato (Pisa)

**Expert Panel:** Alberto Bruno (Torino), Domenico Mannino (Reggio Calabria), Roberto Trevisan (Bergamo)

Ricevuto il 13 aprile 2012; accettato il 13 aprile 2012  
disponibile online il 6 maggio 2012

**PAROLE CHIAVE**

iperglicemia;  
 terapia insulinica;  
 paziente ospedalizzato;  
 medicina interna;  
 continuità di cura;  
 raccomandazioni.

**KEYWORDS**

Hyperglycaemia;  
 Insulin therapy;  
 Hospitalized patient;  
 Internal medicine;  
 Continuity of care;  
 Recommendations.

**Riassunto** Il paziente iperglicemico ricoverato in ospedale va incontro a esiti clinici peggiori con costi gestionali più elevati rispetto al paziente normoglicemico. È indispensabile individuare, definire e trattare tempestivamente e opportunamente l'iperglicemia durante il ricovero, ma anche garantire alla dimissione una adeguata "continuità di cura" dall'ospedale al territorio. È pertanto necessario avviare una collaborazione clinica multidisciplinare tra l'internista e il team diabetologico, che svolge un ruolo centrale nel percorso di cura e deve essere coinvolto fin dall'inizio. Il presente documento si propone di definire linee di indirizzo e raccomandazioni di buona pratica clinica sulla gestione del paziente che presenta iperglicemia, con o senza pregressa diagnosi di diabete, ospedalizzato in un reparto di Medicina Interna. L'Associazione Medici Diabetologi (AMD), la Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti (FADOI) e la Società Italiana di Diabetologia (SID) hanno deciso di condividere un documento capace di fornire all'internista utili indicazioni per la gestione del paziente ospedalizzato con iperglicemia. Nasce quindi il progetto Trialogue, coordinato da un Board Scientifico di esperti delle tre Società Scientifiche. È stato predisposto un questionario costituito da 16 domande a risposta multipla sulla gestione dell'iperglicemia in ospedale a cui hanno risposto 660 medici operanti in oltre 250 Unità Operative di Medicina Interna distribuite sull'intero territorio nazionale. L'analisi delle risposte al questionario ha portato innanzitutto a una rilevazione della reale pratica clinica quotidiana e ha fornito molteplici spunti per meglio identificare i punti critici nel trattamento del paziente ospedalizzato con iperglicemia. Sono state quindi elaborate le seguenti raccomandazioni, con l'obiettivo di fornire indicazioni pratiche e condivise che possano trovare impiego immediato (*Istruzioni per l'uso*) nella pratica clinica con cui gli operatori sanitari si confrontano quotidianamente.

© 2012 Associazione Medici Diabetologi (AMD), Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti (FADOI), Società Italiana di Diabetologia (SID). Pubblicato da Elsevier Srl. Tutti i diritti riservati.

**Summary** Hyperglycaemic patients admitted to hospital have worse clinical outcomes with higher operational costs than normoglycaemic patients. Identifying, defining and treating hyperglycaemia promptly and appropriately is essential during hospitalization; adequate "continuity of care" must be assured after discharge. This requires a multidisciplinary clinical collaboration between the internist and the diabetes team, which plays a central role in the treatment course and should be involved soon after patient admission to the hospital. This document aims to establish guidelines and recommendations for good clinical practice in managing hyperglycaemic Internal Medicine patients, with or without previous diagnosis of diabetes. The Associazione Medici Diabetologi (AMD), Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti (FADOI) and Società Italiana di Diabetologia (SID) have decided to publish a document useful for internists in the management of hospitalised patients with hyperglycaemia. The Trialogue project, coordinated by the Board of Scientific experts from the three Scientific Societies, was initiated for this purpose. A questionnaire consisting of 16 multiple choice questions on the management of hyperglycaemia in hospital was answered by 660 physicians from over 250 internal medicine units distributed throughout Italy. Analysis of responses has yielded an overview of routine clinical practice and provided a wealth of ideas to better identify critical points in the treatment of hospitalized patients with hyperglycaemia. These recommendations were developed with the aim of providing mutually agreed practical guidance (instructions for use) that can be readily applied by healthcare professionals in routine clinical practice.

© 2012 Associazione Medici Diabetologi (AMD), Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti (FADOI), Società Italiana di Diabetologia (SID). Published by Elsevier Srl. All rights reserved.

\* È prevista la pubblicazione del documento condiviso all'interno delle seguenti riviste: *Acta Diabetologica*, *Il Giornale AMD*, *Il Diabete*, *Italian Journal of Medicine*.

\* Corrispondenza.

E-mail: [mauro.campanini@maggioreosp.novara.it](mailto:mauro.campanini@maggioreosp.novara.it) (M. Campanini).

## Definizioni

### Paziente "acuto"

Per acuto si intende qualsiasi paziente (generalmente vigile) ricoverato in ambiente ospedaliero e che necessita di bassa o media intensità di cure.

### Paziente "critico"

È un paziente ricoverato in ambiente ospedaliero che necessita di alta intensità di cure (per patologie acute gravi, quali infarto miocardico, ictus, shock settico o insufficienza respiratoria grave, che richiede una terapia intensiva o semi-intensiva e che, di norma, non si alimenta *per os* nelle prime 24-72 ore).

### Lo scenario

I fattori che possono rendere difficile il controllo glicemico durante il ricovero sono molteplici: eventi acuti cardiovascolari, malattie infettive, sepsi o neoplasie, pazienti in alimentazione parenterale o enterale totale, trattamenti farmacologici con terapia steroidea, octreotide o farmaci immunosoppressori.

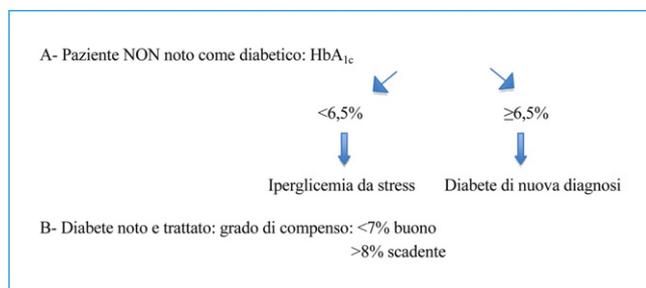
### A - Triage all'ingresso in reparto

L'iperglicemia all'ammissione in ospedale, con o senza pregressa diagnosi di diabete, si associa a una maggiore morbilità e mortalità in qualunque *setting* assistenziale.

**Raccomandazione 1:** Al momento del ricovero tutti i pazienti devono essere sottoposti a un prelievo per il dosaggio della glicemia presso il laboratorio di chimica clinica dell'ospedale, seguita il giorno dopo da un prelievo per il dosaggio della glicemia a digiuno.

**Raccomandazione 2:** Nel paziente diabetico noto o in caso di riscontro di glicemia a digiuno  $\geq 126$  mg/dl o non a digiuno  $\geq 200$  mg/dl si deve sempre richiedere il dosaggio dell'emoglobina glicata ( $HbA_{1c}$ ), da effettuarsi con metodo standardizzato secondo il sistema di riferimento IFCC.

**Commento:** Nel paziente non noto come diabetico il dosaggio dell'emoglobina glicata permette di differenziare l'iperglicemia associata a diabete ( $HbA_{1c} \geq 6,5\%$ ) dall'iperglicemia da stress ( $HbA_{1c} < 6,5\%$ ). Nel paziente diabetico noto essa fornisce importanti informazioni sul grado di compenso glicemico precedente il ricovero e quindi sull'efficacia dell'eventuale terapia ipoglicemizzante in corso (Fig. 1).



**Figura 1** Cut-off di  $HbA_{1c}$  per sospetto diagnostico differenziale di iperglicemia da stress vs iperglicemia associata a diabete (noto o non diagnosticato).

**Raccomandazione 3:** L'iperglicemia nel paziente ospedalizzato deve essere sempre trattata: sia nel paziente diabetico noto, sia nel neo-diagnosticato, sia nel soggetto con iperglicemia da stress.

**Commento:** L'iperglicemia nel paziente diabetico noto, e ancor di più in quello non noto (neo-diagnosticato), si associa a un peggioramento degli esiti clinici.

### B - Gestione dell'iperglicemia nel paziente acuto (non critico) in grado di alimentarsi, ricoverato per un evento acuto

**Raccomandazione 4:** Nei diabetici noti si raccomanda – di norma – di sospendere, al momento del ricovero, il trattamento con ipoglicemizzanti orali e di introdurre terapia insulinica.

**Commento:** L'uso degli antidiabetici orali ha sostanziali limitazioni nel paziente ospedalizzato.

Nel paziente acuto ricoverato la capacità di alimentarsi può essere compromessa, lo stato nutrizionale essere variabile, le condizioni cliniche instabili e lo stato di coscienza compromesso. Gli antidiabetici orali hanno, generalmente, lunga durata d'azione, il loro effetto sulla glicemia non è immediato e il dosaggio non è facilmente modificabile in rapporto alle necessità cliniche. Per tali motivi sono poco duttili e maneggevoli ed espongono il paziente al rischio di ipoglicemia o, all'opposto, di inerzia terapeutica.

La terapia insulinica nel paziente acuto ospedalizzato iperglicemico offre maggiori garanzie di maneggevolezza, efficacia e sicurezza rispetto agli antidiabetici orali.

**Quando è possibile mantenere o adottare la terapia con ipoglicemizzanti orali (OAD)?**

Quando il paziente è in condizioni cliniche stabili, ha una patologia acuta di modesta entità, si alimenta regolarmente, non ha insufficienza renale o epatica ed è in buon controllo glicemico.

**Raccomandazione 5:** La terapia di scelta nel paziente ospedalizzato iperglicemico è l'insulina.

### 1. Quale schema di terapia insulinica?

**Raccomandazione 6:** Va scoraggiato il metodo della "sliding scale", e cioè dosare l'insulina da somministrare secondo l'ultimo valore glicemico riscontrato (al bisogno).

**Commento:** La terapia insulinica impostata secondo il metodo della "sliding scale", cioè al bisogno, è poco efficace, comporta un rischio più elevato di ipoglicemie, non garantisce una adeguata insulinizzazione basale e non previene, ma corregge a posteriori e spesso in misura inappropriata, i picchi iperglicemici.

**Raccomandazione 7:** La terapia insulinica deve essere somministrata per via sottocutanea secondo uno schema programmato, tipo "basal-bolus" (3 analoghi rapidi ai pasti e – in base ai valori glicemici a digiuno – 1 analogo lento la sera o due volte al giorno) che deve essere accompagnato da un algoritmo di correzione.

**Commento:** La terapia insulinica sottocute secondo il metodo *basal-bolus* prevede la somministrazione secondo uno schema programmato in cui l'analogo lento rappresenta circa il 50% della dose totale giornaliera e il resto è

**Tabella 1** Vantaggi degli analoghi dell'insulina nella terapia s.c. ospedaliera.

Vantaggi degli analoghi rapidi rispetto all'insulina umana regolare	
<b>Analoghi rapidi (aspart, glulisina, lispro)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rapidità d'azione (picco massimo entro 1 ora)</li> <li>• Possibilità di somministrazione subito prima dei pasti e fino a 10 minuti dopo i pasti, in caso di dubbia assunzione del cibo da parte del paziente</li> <li>• Miglior controllo dei picchi post-prandiali con riduzione delle ipoglicemie tardive</li> </ul>	<b>Insulina umana regolare (R)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Somministrazione 20-30 minuti prima dei pasti</li> <li>• Maggior durata d'azione, e quindi</li> <li>• Maggiore probabilità di ipoglicemie nei periodi inter-prandiali</li> </ul>
Vantaggi degli analoghi lenti* rispetto all'insulina umana NPH	
<b>Insulina glargine</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Profilo senza picchi per (circa) 24 ore</li> <li>• Monosomministrazione giornaliera (di norma serale)</li> </ul>	<b>Insulina NPH</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Profilo caratterizzato da un picco pronunciato e variabile nelle prime ore della notte</li> <li>• Rischio di ipoglicemie, in particolare nei pazienti in cui non è possibile prevedere l'assunzione di cibo</li> <li>• Rischio di iperglicemie mattutine di rimbalzo come conseguenza di ipoglicemie notturne (spesso inavvertite)</li> </ul>
<b>Insulina detemir</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Profilo senza picchi per (circa) 16-20 ore</li> <li>• Mono- o bisomministrazione giornaliera (mattino-sera)</li> </ul>	
<p>* È in commercio in Italia un altro analogo lento, l'insulina lispro protamina (ILPS): gli studi disponibili sono pochi e, generalmente, di dimensione limitata; pertanto non è chiaro se, a confronto con l'insulina NPH, essa sia in grado di ridurre il rischio di ipoglicemie come glargine e detemir.</p>	

somministrato come analogo rapido prima dei tre pasti principali, in percentuale del 20-30% a colazione, 30-40% a pranzo e a cena. Questo schema terapeutico è flessibile, efficace, garantisce un'adeguata insulinizzazione basale e permette un rapido cambiamento della terapia in funzione delle condizioni del paziente.

Rispetto alla "sliding scale" ha dimostrato il raggiungimento di un miglior controllo glicemico, con un numero maggiore di pazienti a target, con rischio minore di ipoglicemie.

**Raccomandazione 8:** *In ambito ospedaliero si dovrebbero impiegare gli analoghi rapidi dell'insulina per via sottocutanea, mentre l'insulina regolare dovrebbe essere utilizzata soltanto per via endovenosa.*

**Commento:** Nella gestione dell'iperglicemia in ospedale l'utilizzo di analoghi dell'insulina per via sottocutanea, rispetto all'insulina umana, presenta diversi vantaggi pratici (Tab. 1).

## 2. Protocolli per l'attuazione dello schema programmato (basal-bolus)

L'avvio dello schema programmato deve seguire il criterio seguente:

dose totale iniziale = 0,2-0,5 U x kg di peso

La scelta della dose insulinica iniziale dipende dalle caratteristiche del paziente (BMI e condizioni cliniche associate, in particolare grado dello scompenso glicemico e fattori che aumentano il fabbisogno di insulina, quali iperpiressia, nutrizione artificiale, terapia steroidea ecc). In caso di rischio elevato di ipoglicemia, iniziare con la dose/kg più bassa.

Per esempio, se il peso è 80 kg e il paziente è obeso (resistenza insulinica maggiore):  $0,5 \times 80 = 40$  U.

- Dose di analogo lento (insulina glargine o detemir) = 50% della dose totale giornaliera iniziale = 20 U; iniziare con il 30% in meno se non ha mai fatto terapia insulinica = 13-14 U

- Dose di analogo rapido = 50% della dose giornaliera iniziale ai pasti = 20 U (4+8+8)

- Per calcolare correttamente la dose di insulina rapida da somministrare ai pasti è importante tenere conto del contenuto di carboidrati nella dieta.

Per il corretto aggiustamento terapeutico nei giorni successivi è utile calcolare il fattore di correzione:

- Il calcolo del fattore di correzione per il singolo paziente può essere effettuato applicando la "regola del 1700": fattore di correzione (FC) = 1700 diviso per la dose totale giornaliera (DTG) di insulina (per es., se DTG = 56 unità:  $FC = 1700/56 = 30$ ) → mediamente 1 unità di insulina ridurrà la glicemia di 30 mg/dl.

- In alternativa, il fattore di correzione può essere determinato con la formula:  $3000/\text{peso in kg}$ :  $FC = 3000/80 = 37$ .

**Obiettivi glicemici:** nel paziente ospedalizzato la sicurezza è fondamentale. Gli obiettivi glicemici devono essere ragionevolmente adattati al setting ospedaliero in cui si gestiscono prevalentemente pazienti in fase acuta (controllare iperglicemia ed evitare ipoglicemie) e tendere alla stabilizzazione piuttosto che alla normalizzazione della glicemia, soprattutto per evitare il rischio di ipoglicemia.

**Commento:** Gli Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010 e le linee guida internazionali raccomandano che gli obiettivi glicemici nel paziente ospedalizzato

**Tabella 2** Schema degli obiettivi glicemici dagli Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010 nel paziente ospedalizzato.

Situazione	Obiettivo glicemico
Paziente critico	$\geq 140$ e $< 180$ mg/dl
Paziente non critico (acuto)	90-130 mg/dl a digiuno $< 140$ mg/dl pre-prandiale $< 180$ mg/dl post-prandiale

**Tabella 3** Protocolli per la correzione dello schema programmato.

Se il controllo glicemico è insoddisfacente si raccomanda di correggere la dose insulinica secondo il seguente schema:

1. Modificare la dose di insulina basale: circa 10-20% ogni 1-2 giorni sino a raggiungere l'obiettivo glicemico a digiuno (<130 mg/dl)
2. In caso di glicemia post-prandiale >180 mg/dl, modificare la dose di analogo rapido: 1-2 U ogni 1-2 giorni
3. Considerare l'opportunità dell'infusione continua e.v. di insulina nel caso di persistente difficoltà nell'ottenere un buon controllo glicemico.

siano <130 mg/dl a digiuno e <180 mg/dl in fase post-prandiale, se ottenibili senza rischi elevati di ipoglicemia (Tab. 2).

**Raccomandazione 9:** *La terapia insulinica deve essere adattata sino a raggiungere l'obiettivo glicemico pre-prandiale <140 mg/dl e post-prandiale <180 mg/dl (Tab. 3).*

### 3. Orario di determinazione della glicemia

**Raccomandazione 10:** *L'orario da preferirsi per il dosaggio della glicemia è la fase pre-prandiale, in quanto permette di correggere la dose di analogo rapido usando il fattore di correzione.*

*A seconda degli schemi di terapia si possono effettuare determinazioni glicemiche anche in fase post-prandiale, che permettono di valutare il corretto dosaggio dell'analogo rapido, o durante la notte (per verificare la presenza di eventuali ipoglicemie).*

**Commento:** Il monitoraggio glicemico durante l'ospedalizzazione consente di adattare tempestivamente la terapia insulinica alle condizioni del paziente. L'attuazione di uno schema insulinico programmato permette inoltre di ridurre il numero di misurazioni giornaliere e i costi associati. È importante che il paziente ospedalizzato segua una dieta corretta, senza zuccheri semplici, ma con adeguata quantità di carboidrati (almeno il 40-50% delle calorie totali) distribuiti nei tre pasti principali.

### C - Gestione dell'iperglicemia nel paziente critico

**Raccomandazione 11:** *L'iperglicemia nel paziente critico e/o che non si alimenta deve essere trattata con terapia insulinica per infusione venosa continua secondo un protocollo predefinito, condiviso con il personale medico e infermieristico, basato su frequenti controlli dei valori glicemici e validato nel contesto di applicazione. Il paziente critico dovrebbe sempre essere valutato dallo specialista diabetologo per la definizione del grado di compenso glicemico e dello stato delle eventuali complicanze, nonché per la definizione dell'iter diagnostico e di raggiungimento della stabilizzazione metabolica.*

**Commento:** In situazioni di grave iperglicemia o instabilità metabolica, la terapia insulinica deve essere somministrata per via endovenosa continua secondo algoritmi predefiniti, condivisi con tutto il personale sanitario (medici e infermieri). Gli algoritmi devono essere semplici, sicuri, facili da applicare, a prevalente gestione infermieristica e devono tener conto del contesto assistenziale in cui si opera. La terapia insulinica endovenosa secondo algoritmi predefiniti garantisce un migliore controllo dell'iperglicemia, una maggiore stabilità glicemica e soprattutto riduce il rischio di ipoglicemia.

**Raccomandazione 12:** *Il protocollo per infusione di insulina va sempre applicato per valori glicemici almeno superiori a 200 mg/dl e in caso di grave instabilità glicemica.*

**Commento:** Infondere insulina umana regolare in soluzione fisiologica o glucosata al 5% con eventuale aggiunta di KCl secondo necessità, per via endovenosa tramite pompa di infusione, separatamente da altre infusioni. Per esempio:

insulina regolare 50 U(0,5 cc) + fisiologica 49,5 cc  
in pompa – siringa da 50 cc(1 cc = 1 U)  
oppure

insulina regolare 100 U in fisiologica 100 cc  
in pompa a ml/h(1 cc = 1 U).

**Raccomandazione 13:** *Gli obiettivi glicemici nel paziente critico sono valori di glicemia compresi tra 140-180 mg/dl. Sono indispensabili accurati e frequenti controlli glicemici in accordo col protocollo adottato (Tab. 4-6).*

**Commento:** Obiettivi glicemici più ambiziosi nel paziente critico sono gravati da un aumento significativo del rischio di ipoglicemie e da un possibile peggioramento degli esiti clinici.

**Raccomandazione 14:** *L'algoritmo di infusione endovenosa d'insulina per le emergenze iperglicemiche nel paziente critico deve essere gestito prevalentemente dal personale infermieristico, su indicazione e supervisione del medico.*

**Raccomandazione 15:** *Sono fondamentali il coinvolgimento (e la motivazione) degli infermieri di reparto in un programma formativo che consenta una gestione autonoma e responsabile dei protocolli.*

### D - Ripresa dell'alimentazione per os

**Raccomandazione 16:** *Alla ripresa dell'alimentazione si attua lo schema di transizione alla terapia sottocute.*

**Metodo:** *si calcola la dose di insulina e.v. infusa nelle ultime 12 ore e la si moltiplica per 2 per ottenere il fabbisogno di U/die. Il 50% del fabbisogno insulinico viene somministrato sottocute sotto forma di analogo lento serale (con sospensione dell'infusione ev. in pompa due ore dopo). Il 50% del fabbisogno insulinico viene somministrato ai pasti come analogo rapido secondo lo schema basal-bolus.*

### E - Gestione dell'iperglicemia nel paziente in nutrizione artificiale (NA)

**Raccomandazione 17:** *L'alimentazione per via sia parenterale totale (NPT) sia enterale (NET) deve essere somministrata*

**Tabella 4** Protocollo di Yale modificato, proposto dagli Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010 (modificato da: A Goldberg PA et al. Diabetes Spectrum 2005;18:188-191).

Questo protocollo di infusione è destinato all'utilizzo in pazienti adulti con iperglicemia, nell'ambito di una Unità di Cura Intensiva, ma non è concepito specificamente per soggetti con emergenze metaboliche, come chetoacidosi diabetica (DKA), o stati iperglicemici iperosmolari. Di fronte a queste diagnosi, o quando la glicemia (GM) è  $\geq 500$  mg/dl, è necessario consultare un medico per provvedimenti specifici. Inoltre, rivolgersi immediatamente al medico responsabile se la risposta all'infusione di insulina è insolita o inaspettata, o se comunque insorge una situazione alla quale queste indicazioni non si applicano adeguatamente. Ogni paziente in infusione di insulina dovrebbe avere frequenti misurazioni degli elettroliti nel siero, specialmente del potassio.

#### Inizio dell'infusione di insulina

1. INFUSIONE DI INSULINA: miscelare 1 unità di Insulina Umana Regolare per 1 ml di sol. fisiologica 0,9% NaCl (es. 50 U Insulina in 50 ml fisiologica).
2. Somministrare con pompa di infusione (con incrementi di 0,5 U/h)
3. PRIMING: prima di iniziare l'infusione, iniettare 50 ml della soluzione nei tubi di infusione (per saturare i siti di legame insulinico nei tubi)
4. TARGET GLICEMICO: **100-139 mg/dl**
5. BOLO e VELOCITÀ DI INFUSIONE INIZIALE DELL'INSULINA: dividere GM iniziale per 100, poi arrotondare alla più vicina 0,5 U per il bolo e per la velocità di infusione iniziale.  
Esempi: 1) GM iniziale =325 mg/dl:  $325:100 = 3,25$ , arrotondato a 3,5: praticare bolo ev 3,5 U, e iniziare infusione a 3,5 U/h  
2) GM iniziale =174 mg/dl:  $174:100 = 1,74$ , arrotondato a 1,5: praticare bolo ev 1,5 U, e iniziare infusione a 1,5 U/h

#### Monitoraggio della glicemia (GM)

1. Controllare GM ogni ora fino a stabilizzazione (3 rilevazioni consecutive entro il target).
2. Successivamente controllare GM ogni 2 ore; una volta stabilizzati i valori per 12-24 ore, i controlli GM possono essere effettuati ogni 4 ore, se:
  - a) non ci sono cambiamenti significativi nelle condizioni cliniche, e b) non ci sono cambiamenti significativi nell'introito nutrizionale.
3. Valutare il ritorno temporaneo a controlli BG ogni ora, fino a una nuova stabilizzazione, se si verifica una delle seguenti eventualità:
  - a) qualunque cambiamento nella velocità di infusione (quindi GM al di fuori del range di riferimento)
  - b) cambiamento significativo nelle condizioni cliniche
  - c) inizio o sospensione di terapia pressoria o steroidea
  - d) inizio o sospensione di emodialisi o CVVH
  - e) inizio, sospensione, o modificazione della velocità dell'apporto nutrizionale (NPT, NPP, nutrizione per sonda, ecc.).

#### Modificazioni della velocità di infusione dell'insulina

**Se GM < 50 mg/dl:**

**STOP INFUSIONE DI INSULINA** iniettare 25 g di gluc. ev (50 ml di sol. gluc. 50%, o 75 ml di sol. gluc. 33%); ricontrollare GM ogni 15 min  
⇒ Quando BG  $\geq 100$  mg/dl, attendere 1 ora, poi riprendere infusione al 50% dell'ultima velocità.

**Se GM 50-74 mg/dl:**

**STOP INFUSIONE DI INSULINA** se paziente sintomatico (o incapace di valutare i sintomi): iniettare 25 g di gluc. ev (50 ml di sol. gluc. 50%, o 75 ml di sol. gluc. 33%); ricontrollare GM ogni 15 min

**se paziente asintomatico:** valutare l'iniezione di 10-15 g di gluc. ev (20-25 ml di sol. gluc. 50%, o 30-45 ml di sol. gluc. 33%) o la somministrazione di 200 ml di succo di frutta per os; ricontrollare GM ogni 15-30 min

⇒ Quando BG  $\geq 100$  mg/dl, attendere 1 ora, poi riprendere infusione al 75% dell'ultima velocità.

**Se GM  $\geq 75$  mg/dl:**

**STEP 1: Determinare il LIVELLO ATTUALE GM** – questo identifica una COLONNA nella tabella:

GM 75-99 mg/dl	GM 100-139 mg/dl	GM 140-199 mg/dl	GM $\geq 200$ mg/dl
----------------	------------------	------------------	---------------------

**STEP 2: Determinare la VELOCITÀ DI CAMBIAMENTO** rispetto al precedente livello GM – questo identifica una CELLA nella tabella – Da lì muoversi verso destra per le ISTRUZIONI. (Attenzione: se l'ultima determinazione GM era stata effettuata 2-4 ore prima del GM attuale, calcolare la velocità di cambiamento oraria. Esempio: se GM alle ore 14 era 150 mg/dl, e alle ore 16 è 120 mg/dl, il cambiamento complessivo nelle 2 ore è -30 mg/dl; tuttavia il cambiamento orario è dato dal calcolo:  $-30 \text{ mg/dl} : 2 \text{ h} = -15 \text{ mg/dl/h}$ )

GM 75-99 mg/dl	GM 100-139 mg/dl	GM 140-199 mg/dl	GM $\geq 200$ mg/dl	ISTRUZIONI*
		GM $\uparrow$ di $> 50$ mg/dl/h	GM $\uparrow$	$\uparrow$ INFUSIONE di "2Δ"
	GM $\uparrow$ di $> 25$ mg/dl/h	GM $\uparrow$ di 1-50 mg/dl/h, o GM INVARIATO	GM INVARIATO, o GM $\downarrow$ di 1-25 mg/dl/h	$\uparrow$ INFUSIONE di "Δ"

**Tabella 4** (Continua)

GM 75-99 mg/dl	GM 100-139 mg/dl	GM 140-199 mg/dl	GM ≥ 200 mg/dl	ISTRUZIONI <sup>*</sup>
GM ↑	GM ↑ di 1-25 mg/dl/h, o GM INVARIATO, o GM ↓ di 1-25 mg/dl/h	GM ↓ di 1-50 mg/dl/h	GM ↓ di 26-75 mg/dl/h	NON MODIFICARE INFUSIONE
GM IMMODIFICATO, o GM ↓ di 1-25 mg/dl/h	GM ↓ di 26-50 mg/dl/h	GM ↓ di 51-75 mg/dl/h	GM ↓ di 76-100 mg/dl/h	↓ INFUSIONE di "Δ"
GM ↓ di > 25 mg/dl/h vedi sotto <sup>^</sup>	GM ↓ di > 50 mg/dl/h	GM ↓ di > 75 mg/dl/h	GM ↓ di > 100 mg/dl/h	SOSPENDERE x 30' poi ↓ INFUSIONE di "2Δ"

<sup>^</sup> SOSPENDERE INFUSIONE DI INSULINA; controllare GM ogni 30 min; quando ≥ 100 mg/dl riprendere infusione al 75% della velocità precedente.

\* Le MODIFICAZIONI NELLA VELOCITÀ DI INFUSIONE ("Δ") sono determinate in base alla velocità di infusione in corso

Velocità in corso (U/h)	Δ = cambio velocità (U/h)	2Δ = 2 x cambio velocità (U/h)
< 3	0,5	1
3-6	1	2
6,5-9,5	1,5	3
10-14,5	2	4
15-19,5	3	6
20-24,5	4	8
≥ 23	≥ 5	10 (avvisare medico di guardia)

**Nota:** L'algoritmo, invariato rispetto a quello inserito nella precedente versione degli Standard di Cura, è ancora tarato su un target glicemico di 100-139 mg/dl, più basso di quello attualmente raccomandato per i pazienti critici. Si è comunque ritenuto opportuno mantenerlo anche nella edizione 2009 in quanto, indipendentemente dal "range" glicemico perseguito, rappresenta un esempio molto ben strutturato di algoritmo "dinamico".

**Tabella 5** Esempio di algoritmo semplice sperimentato in diverse UO dell'Emilia-Romagna (proposta operativa di AMD-SID-OSDI della Regione Emilia-Romagna, 2009).

Algoritmo per infusione insulinica e.v. in paziente critico per 48/72 ore in diabetici e/o pazienti con iperglicemia grave (>200 mg/dl) Nella stessa via venosa:

1° via → Infusione in pompa siringa di 49,5 ml. di soluzione fisiologica + 50 U.I. di insulina regolare (= 0,5 ml)  
1 cc di soluzione = 1 U.I. di insulina

2° via → per glicemia in partenza >500 mg/dl, quando la glicemia è ≤250 mg infondere glucosio 5% 500 cc + KCl 20 mEq (1 fl) o soluzione potassio 27 mEq/l a velocità variabile secondo il compenso emodinamico e lo stato di idratazione.

1. Se glicemia >500 mg/dl: velocità di infusione 5 cc/h + bolo iniziale di 10 U e.v.
2. Se glicemia 400-500 mg/dl: velocità di infusione 4 cc /h + bolo 8 U e.v.
3. Se glicemia 300-400 mg/dl: velocità di infusione 3 cc/h + bolo 5 U e.v.
4. Se glicemia 250-300 mg/dl: velocità di infusione 2 cc/h
5. Se glicemia 150-250 mg/dl: velocità di infusione 1,5 cc/h
6. Se glicemia 110-150 mg/dl: velocità di infusione 1 cc/h (0,5 cc/h di notte)
7. Se glicemia <110 mg/dl: STOP INSULINA! (ma mantenere la pompa)
8. Se glicemia <80 mg/dl: infondere glucosio 5% e.v. per almeno 2-4 ore + glicemia capillare ogni ora e adeguamento dell'infusione e.v. di insulina in pompa)
9. Se ci sono sintomi di ipoglicemia usare glucosio al 10-30% per 2 ore e controllo della glicemia capillare ogni ora

Controllo della glicemia capillare dopo 1 ora, per verifica della dose (U/ora), poi ogni 2 ore per le prime 12 ore, poi ogni 4 ore, se la glicemia è stabile

Quando 3 glicemie successive sono >110 e ≤140, embricare la terapia insulinica s.c. ai pasti con analogo rapido, e sospendere la pompa alla prima dose di glargine serale.

**Tabella 6** Protocollo di terapia insulinica infusione secondo Markowitz.

100 U/100 ml di soluzione fisiologica, da infondere secondo 4 algoritmi:

1. Soggetti con insulino-sensibilità conservata
2. Soggetti insulino-resistenti
3. Soggetti non controllati con l'algoritmo precedente
4. Soggetti non controllati con l'algoritmo precedente

Aspetti operativi:

- l'infusione di insulina è guidata dai livelli glicemici del paziente, determinati ogni ora fino a quando non sono stabili
- se l'obiettivo non è raggiunto o se la glicemia non si riduce di almeno 60 mg/dl rispetto al valore precedente, il paziente passa all'algoritmo successivo
- se la glicemia è <70 mg/dl, il paziente passa all'algoritmo precedente
- se la glicemia è stabile per 2 volte consecutive nel range desiderato, il monitoraggio può essere eseguito ogni 2 ore e quindi ogni 4 ore

Glicemia (mg/dl)	Algoritmo 1 (U/h)	Algoritmo 2 (U/h)	Algoritmo 3 (U/h)	Algoritmo 4 (U/h)
<70	No	No	No	No
70-109	0,2	0,5	1	1,5
110-119	0,5	1	2	3
120-149	1	1,5	3	5
150-179	1,5	2	4	7
180-209	2	3	5	9
240-269	3	5	8	12
270-299	3	6	10	16
300-329	4	7	12	20
330-359	4	8	14	24
>360	6	12	16	28

**Nota:** alla luce delle attuali linee guida è consigliabile sospendere l'infusione di insulina per glicemie inferiori a 120 se si usa l'algoritmo 1. Nel caso si stia usando un altro algoritmo, passare all'algoritmo precedente.

preferibilmente in continuo nell'arco delle 24 ore e deve essere iniziata quando la glicemia a digiuno è <250 mg/dl (per valori glicemici >250 mg/dl iniziare l'infusione venosa continua di insulina per riportare i valori glicemici sotto controllo).

In caso di difficoltà a ricorrere all'infusione continua di insulina e per condizioni relativamente meno critiche, i soggetti iperglicemici in NA possono essere trattati con la somministrazione di una o due dosi/die di analogo lento, con aggiustamenti delle dosi in base ai valori glicemici del mattino e della sera. La nutrizione artificiale deve essere mantenuta in infusione continua nell'arco delle 24 ore per evitare ipoglicemie.

**Commento:** Va ricordato che al momento non ci sono trial clinici confrontabili che prendano in esame le differenti strategie di trattamento insulinico nei pazienti con iperglicemia in NA.

**Raccomandazione 18:** L'obiettivo glicemico raccomandato è di 140-180 mg/dl.

## F - Gestione dell'iperglicemia nel paziente in terapia corticosteroidica

**Raccomandazione 19:** Nel paziente acuto in terapia corticosteroidica con iperglicemia va somministrata la terapia insulinica secondo lo schema basal-bolus.

**Commento.** La terapia insulinica secondo lo schema basal-bolus permette di controllare la glicemia a digiuno e consente di modulare i boli di analogo rapido secondo i picchi iperglicemici che, in caso di terapia steroidea, sono più marcati dopo il pranzo.

Lo schema *basal plus*, che prevede l'utilizzo di un analogo lento e una sola somministrazione di analogo rapido in occasione del picco prandiale più elevato (solitamente a pranzo), può essere utile per ridurre il numero di iniezioni giornaliere nei pazienti che a digiuno hanno valori glicemici controllati e nei quali l'iperglicemia nelle ore diurne si limita al periodo prandiale.

**Raccomandazione 20:** Un attento monitoraggio glicemico si impone in tutti i pazienti sottoposti a trattamenti tali da comportare il rischio di iperglicemia, come la terapia corticosteroidica.

## G - Gestione dell'ipoglicemia sintomatica

**Raccomandazione 21:** Il paziente con ipoglicemia grave con obnubilamento dello stato di coscienza deve essere trattato con glucosata al 33% e.v. seguita da glucosata al 10% e da somministrazione di bevande zuccherate non appena lo stato di coscienza renda sicura la deglutizione.

**Raccomandazione 22:** *Il trattamento del paziente con ipoglicemia severa senza segni di obnubilamento dello stato di coscienza si basa sulla "regola del 15".*

**Commento:** La regola del 15 consiste nella somministrazione di 15 g di zuccheri semplici *per os* e controllo della glicemia dopo 15 minuti. Se la glicemia è <100 mg/dl, ripetere la somministrazione di 15 g di zuccheri semplici e ricontrollare la glicemia dopo altri 15 minuti, fino ad avere una glicemia > 100 mg/dl.

**Nota:** 15 grammi di glucosio equivalgono a:

- 3 bustine (o zollette) di zucchero
- un tè con 3 cucchiaini di zucchero
- un brik di succo di frutta
- mezza lattina di Coca-Cola
- 3 caramelle di zucchero morbide (quelle dure richiedono più tempo per l'assorbimento e sono pertanto sconsigliate, al pari del cioccolato).

**Raccomandazione 23:** *Il paziente deve essere educato a riconoscere i sintomi dell'ipoglicemia e a portare con sé (dopo la dimissione) istruzioni scritte per poterla correggere prontamente in caso di necessità.*

## H - Educazione terapeutica strutturata del paziente

**Raccomandazione 24:** *Alla dimissione tutti i soggetti con iperglicemia nota o di nuova comparsa devono essere avviati alla valutazione diabetologica per la definizione della successiva gestione clinica.*

**Raccomandazione 25:** *Durante la fase di ricovero il paziente diabetico autosufficiente deve essere addestrato all'automonitoraggio glicemico e alla gestione della terapia antidiabetica (insulina e/o antidiabetici orali e/o iniettivi) prima della dimissione. Nell'eventualità di un paziente non autosufficiente, l'addestramento va somministrato ai familiari.*

**Raccomandazione 26:** *L'educazione del paziente deve essere coordinata dal team diabetologico, se disponibile nel presidio ospedaliero, e comunque il paziente deve essere sempre avviato al servizio di diabetologia di competenza non appena dimesso.*

*Il paziente diabetico di nuova diagnosi deve essere sempre affidato al team diabetologico per la presa in carico il più presto possibile, per l'educazione terapeutica, la verifica e l'aggiustamento della terapia, almeno sino alla sua stabilizzazione.*

*Il paziente diabetico già noto in dimissione con terapia insulinica deve essere affidato al team diabetologico almeno 3 giorni prima della prevista dimissione per essere educato all'uso dell'autocontrollo glicemico domiciliare e alla auto-somministrazione di insulina sottocute.*

**Commento:** Le persone affette da diabete devono ricevere un'educazione all'autogestione della malattia al momento della diagnosi, con periodici richiami successivi al fine di mantenere nel tempo la formazione acquisita. È pertanto auspicabile che i reparti operino in stretta collaborazione con il team diabetologico di riferimento.

**Raccomandazione 27:** *È indispensabile che il sistema ospedaliero sia organizzato a garantire la promozione*

*dell'autogestione della malattia diabetica in stretta collaborazione con il team diabetologico.*

**Commento:** Il momento dell'ospedalizzazione può essere un utile per rafforzare le conoscenze del paziente sulla malattia diabetica e per la verifica da parte dell'infermiere della sua autonomia e capacità di eseguire l'autocontrollo glicemico e la somministrazione della terapia insulinica. L'educazione del paziente deve essere garantita dalle varie figure professionali del team diabetologico e svolta con metodologie che tengano conto dell'esperienza di vita del soggetto e della sua personale motivazione al cambiamento dello stile di vita.

**Raccomandazione 28:** *Il paziente diabetico di nuova diagnosi o che deve fare terapia insulinica deve essere rifornito del materiale necessario (comprendente la modulistica per esenzione per patologia e la corretta richiesta per i presidi) per l'esecuzione della terapia e dell'autocontrollo glicemico domiciliare e deve riportare in lettera di dimissione l'appuntamento per il primo accesso al servizio di diabetologia di riferimento.*

**Commento:** Il personale infermieristico del Servizio di Diabetologia dovrebbe eseguire la consulenza diabetologica strutturata entro 48-72 ore, per l'addestramento e la consegna del materiale necessario e per la presa in carico (inserire il paziente in cartella diabetologica e assegnare un appuntamento per la successiva visita di controllo, che sarà indicato sulla lettera di dimissione).

**Raccomandazione 29:** *Deve essere previsto un percorso clinico-assistenziale condiviso tra il reparto di Medicina e la Diabetologia per garantire l'attuazione delle Raccomandazioni 25-28.*

## Ringraziamenti

Si ringraziano Concetta Baldo, Stefania Frasson, Maria Grazia Riciputi, Antonella Valerio e Irene Zaratti del Centro Studi FADOI per la raccolta e l'elaborazione dei dati.

Il progetto Dialogue è stato realizzato con il contributo incondizionato di Sanofi.

## Conflitto di interesse

Il dr. Giampietro Beltramello ha ricevuto compensi da Sanofi Aventis, Guidotti, Novartis, MSD.

La dr.ssa Manicardi ha ricevuto compensi da Artsana, Lifescan, Eli-Lilly, Novonordisk, MSD, Astrazeneca, Guidotti, Novartis.

Il dr. Trevisan ha ricevuto finanziamenti per la ricerca da parte di Lilly, Novo, Sanofi, Novartis e Glaxo. Ha ricevuto compensi da Sanofi, Novo, Lilly, Novartis, MSD, Glaxo, Astra Zeneca, Abbot, Boehringer.

## Lecture consigliate

- Ali NA, O'Brien JM, Dungan K, et al. Glucose variability and mortality in patients with sepsis. *Crit Care Med* 2008;36:2316–21.
- Avanzini F, Marelli G, Donzelli W, et al., DDD study group. Hyperglycemia during acute coronary syndrome: a nurse-managed insulin infusion protocol for stricter and safer control. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2009;8:182–9.

- Avanzini F, Marelli G, Donzelli W, et al., Desio Diabetes Diagram Study Group. Transition from intravenous to subcutaneous insulin: effectiveness and safety of a standardized protocol and predictors of outcome in patients with acute coronary syndrome. *Diabetes Care* 2011;34:1445–50.
- Baker EH, Janaway CH, Philips BJ, et al. Hyperglycemia is associated with poor outcomes in patients admitted to hospital with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2006;61:284–9.
- Bellodi G, Manicardi V, Malavasi V, et al. Hyperglycemia and prognosis of acute myocardial infarction in patients without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1989;64:885–8.
- Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000; 355:773–8.
- Capes SE, Hunt D, Malmberg K, et al. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 2001;32:2426–32.
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977–86.
- Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580–91.
- Kitabchi AE, Nyenwe E. Sliding-Scale insulin: More evidence needed before final exit? *Diabetes Care* 2007;30:2409–10.
- Knecht LA, Gauthier SM, Castro JC, et al. Diabetes care in the hospital: is there clinical inertia? *J Hosp Med* 2006;6:151–60.
- Kosiborod M, Rathore SS, Inzucchi SE, 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.
- Krinsley JS. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc* 2003;78:1471–8.
- Magaji V, Johnston JM. Inpatient management of hyperglycemia and diabetes. *Clinical Diabetes* 2011;29:3–9.
- Malmberg K, Rydén L, Efendic S, et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:57–65.
- Malmberg K, Rydén L, Wedel H, et al., DIGAMI 2 Investigators. 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.
- 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;28:810–5.
- Meyer C, Boron A, Plummer E, et al. Glulisine versus human regular insulin in combination with glargine in noncritically ill hospitalized patients with type 2 diabetes: a randomized double-blind study. *Diabetes Care* 2010;33:2496–501.
- Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, et al., American Association of Clinical Endocrinologists; American Diabetes Association. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Endocr Pract* 2009;15:353–69.
- Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, et al., American Association of Clinical Endocrinologists; American Diabetes Association. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care* 2009;32:1119–31.
- Selvin E, Steffes MW, Zhu H, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med* 2010;362:800–11.
- Shetty S, Inzucchi SE, Goldberg PA, et al. Conforming to the New Consensus Guidelines for ICU Management of Hyperglycemia: The Updated Yale Insulin Infusion Protocol. San Diego: American Diabetes Association 71st Scientific Sessions; 2011, June 24–28.
- SINPE/GASAPE (2002) Linee guida SINPE per la nutrizione artificiale ospedaliera. *Rivista Italiana di Nutrizione Parenterale ed Enterale* 20[Suppl. 5]1-171.
- Standard Italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010. AMD-SID.
- Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, et al. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study *Diabetes Care* 1999;22:920–4.
- 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.
- Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, et al. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:978–82.
- Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:16–38.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703–13.
- van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359–67.
- Vascular Biology Working Group. Evidence-based recommendations in hyperglycemia and ACS. The Portland Protocol. University of Florida; 2009.