

Tratamento da Diabetes em Internamento

Treatment of Diabetes in Hospitalization

D. Salazar^{1,2}, C. Esteves¹, C. Neves^{1,2}, D. Carvalho^{1,2}

1 - Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto, Portugal.

2 - Faculdade de Medicina, Instituto de Investigação e Inovação em Saúde da Universidade do Porto, Porto, Portugal.

Resumo

Introdução: A hiperglicemia em contexto hospitalar é comum e a sua abordagem visa minimizar complicações agudas, bem como reduzir o tempo de internamento e a morbimortalidade associada.

Objetivo: Rever as recomendações mais recentes sobre a gestão da diabetes *mellitus* em internamento.

Materiais e Métodos: Elaboramos uma revisão narrativa de artigos recentes disponíveis na literatura, incluindo revisões e ensaios clínicos, que incidam na abordagem terapêutica da hiperglicemia em doentes internados.

Resultados: Os alvos terapêuticos devem ser definidos de acordo com as comorbilidades do doente e a situação clínica atual. A insulino-terapia é o tratamento preferido em internamento e deve ser iniciada quando ocorre hiperglicemia sustentada (> 180 mg/dL). Esquemas de insulina basal e insulina rápida (componente alimentar e de correção) estão indicados em doentes com via oral preservada, principalmente nos com diabetes *mellitus* tipo 1 (DM tipo 1). Nas unidades de cuidados intensivos prefere-se a insulino-terapia em perfusão endovenosa (EV), de acordo com protocolos das mesmas. Recomendam-se esquemas de insulino-terapia individualizados nas situações especiais, nomeadamente de nutrição entérica ou parentérica. A gestão perioperatória de doentes diabéticos pode envolver a administração de doses de insulina subcutânea (SC) inferiores às habituais, ou, em casos mais complexos, de insulina em perfusão EV.

Conclusões: Os alvos glicémicos associados a melhores resultados em doentes internados têm sido avaliados em alguns estudos, reconhecendo-se, no entanto, de forma crescente, os benefícios acrescidos de um bom controlo glicémico, desde que minimizando a ocorrência de episódios de hipoglicemia.

Palavras-chave: hiperglicemia; diabetes *mellitus*; insulino-terapia; internamento

Abstract

Introduction: Hyperglycemia in the hospital context is common, and its approach aims to minimize acute complications, as well as reducing hospitalization time and associated morbi-mortality.

Objective: We intend to review recent recommendations regarding the management of diabetes *mellitus* in hospital.

Material and Methods: We performed a narrative review of recent articles available in the literature, including revisions and clinical trials that address the therapeutic approach of hyperglycemia in hospitalized patients.

Results: Therapeutic targets should be defined according to the patient's comorbidities and the current clinical situation. Insulin therapy is the preferred treatment in hospitalized patients, and should be initiated when sustained hyperglycemia occurs (> 180 mg/dL). Basal insulin and rapid insulin (food and correction components) schemes are indicated in patients with preserved oral route, especially those with type 1 Diabetes *Mellitus* (type 1 DM). In intensive care units, endovenous (EV) infusion insulin therapy is preferred, according to local protocols. Individualized insulin therapy schemes are recommended in special situations, namely enteral/parenteral nutrition. Perioperative management of diabetic patients may include administration of subcutaneous (SC) insulin doses lower than usual, or, in more complex cases, insulin in intravenous infusion.

Conclusions: The glycaemic targets associated with better outcomes in hospitalized patients have been evaluated in some studies, however, with growing recognition of the benefits of good glycaemic control, provided that minimizing the occurrence of hypoglycemia episodes.

Keywords: hyperglycemia; diabetes *mellitus*; insulin therapy; internment

CORRESPONDÊNCIA

Cristina Daniela Alves Salazar
Alameda Prof. Hernâni Monteiro
4200-319 Porto
Portugal
Móvel/Mobile: +351 916 774 739
E-mail: cdasalazar@gmail.com

> INTRODUÇÃO

Em meio hospitalar, tanto a hipoglicemia como a hiperglicemia estão associadas a eventos adversos, incluindo a morte, pelo que pretende prevenir-se a ocorrência de ambas. ⁽¹⁾

> MÉTODOS

Procedeu-se à pesquisa na PubMed de artigos de revisão, estudos observacionais e ensaios clínicos publica-

dos em inglês entre o ano 2000 e 2019 que abordassem a temática da hiperglicemia no internamento, tanto em diabéticos como em não diabéticos, as complicações associadas à hiperglicemia e a respetiva gestão da terapêutica.

> NORMAS DE PRESTAÇÃO DE CUIDADOS HOSPITALARES

Em todos os doentes com diagnóstico de diabetes *mellitus* ou com hiperglicemia não diagnóstica (glicose sérica > 140 mg/dL) internados no hospital, deve ser determinada a Hemoglobina Glicada (HbA1C), sempre que esta não tenha sido doseada nos últimos 3 meses.

A avaliação inicial do doente deve indicar se há ou não história prévia de diabetes e, no caso de doentes diabéticos, o tipo de diabetes (i.e., diabetes tipo 1 ou tipo 2). Devem ser aferidos os conhecimentos e atitudes de autogestão da diabetes e, se apropriado, prestados ensinamentos ao doente. A educação para a autogestão da diabetes deve incidir sobre as competências necessárias após a alta, relativamente à toma de medicação anti-hiperglicemiante, à monitorização da glicose, e ao reconhecimento e tratamento de hipoglicemias.^(1,2)

A insulinoaterapia deve ser administrada de acordo com protocolos escritos ou informatizados que permitam o ajuste da dose de insulina conforme as variações da glicemia de acordo com um esquema predefinido. Devem ser implementados modelos eletrónicos de prescrição de insulina, incorporados no Registo Informatizado de Ordens Médicas (RIOM), pois estes demonstraram estar associados a redução dos erros relacionados com a terapêutica, ao aumento da eficiência na administração da medicação,⁽³⁾ e melhoria do controlo glicémico hospitalar.⁽⁴⁾

A prestação de cuidados por equipas especializadas em diabetes durante o internamento pode diminuir as taxas de readmissão a 30 dias dos doentes diabéticos e diminuir os custos associados,^(5,6) pelo que, durante a hospitalização de doentes diabéticos, e onde for possível, deve-se considerar consultar uma equipa especializada no tratamento de diabetes.

> ALVOS GLICÉMICOS EM DOENTES HOSPITALIZADOS

A hiperglicemia em doentes hospitalizados é definida por níveis de glicose sérica > 140 mg/dL. Valores persistentemente acima deste nível podem justificar alterações na dieta ou em terapêuticas que causem hiperglicemia. ma HbA1C > 6,5% à admissão sugere que a Diabetes *Mellitus* (DM) precede o internamento, após devida

contextualização face a comorbilidades que possam interferir com a correlação HbA1C - glicose média. A hipoglicemia é uma complicação grave. A definição de hipoglicemia em 3 níveis é a apresentada no Quadro I.

Quadro I - Níveis de hipoglicemia.

Nível	Critérios
Nível 1	Glicose < 70 mg/dL e ≥ 54 mg/dL
Nível 2	Glicose < 54 mg/dL
Nível 3	Evento grave caracterizado por alteração do estado mental e/ou físico e que exige assistência

Há evidência de que, em doentes cirúrgicos, alvos glicémicos perioperatórios < 180 mg/dL se associam a menores taxas de mortalidade e acidente vascular cerebral (AVC), quando comparado com alvos de glicose < 200 mg/dL, sem benefício adicional no controlo glicémico mais rigoroso (< 140 mg/dL).^(7,8)

Deve ser iniciada insulinoaterapia para o tratamento de hiperglicemia persistente (> 180 mg/dL). Assim que o tratamento com insulina é iniciado, é recomendado um intervalo-alvo de glicose de 140-180 mg/dL para a maioria dos doentes críticos e não-críticos. Alvos mais estritos, como 110-140 mg/dL, podem ser apropriados em doentes selecionados, se puderem ser alcançados sem hipoglicemia importante. Objetivos glicémicos mais elevados podem ser aceitáveis em doentes terminais, com comorbilidades graves, ou no caso de internamentos hospitalares em que a monitorização frequente da glicose ou supervisão próxima pela equipa de enfermagem não é praticável.

> MONITORIZAÇÃO DA GLICOSE CAPILAR À CABECEIRA

Num doente com via oral preservada, a monitorização da glicose deve ser feita antes das refeições. Em doentes em pausa alimentar, a monitorização da glicose é recomendada a cada 4-6h.⁽¹⁾ Avaliações de glicemia capilar mais frequentes (entre cada 30 min até a cada 2h) são necessárias em doentes sob perfusão de insulina endovenosa.

Os glicómetros apresentam limitações na medição da glicose sanguínea, com discrepâncias significativas entre amostras capilares, venosas e arteriais, em doentes com concentrações de hemoglobina baixas ou altas ou com hipoperfusão.⁽⁹⁾ Atualmente estão disponíveis glicómetros com calibração ajustada aos três tipos de amostra, para uso hospitalar. Porém, sempre que se obtenha um valor de glicose que não se correlacione com

o estado clínico do doente, este deve ser confirmado através de análise laboratorial de amostra de sangue venoso. ⁽¹⁰⁾

> MONITORIZAÇÃO CONTÍNUA DA GLICOSE

A monitorização contínua da glicose (MCG) em tempo real oferece medições frequentes dos níveis de glicose intersticial, a direção e magnitude das tendências glicémicas. No entanto, recomenda-se contra a utilização de MCG em adultos em meio hospitalar, até estarem disponíveis mais dados de segurança e eficácia. ⁽¹¹⁾

> AGENTES ANTI-HIPERGLICEMIANTE EM DOENTES HOSPITALIZADOS

Insulinoterapia

Em Cuidados Intensivos

No contexto de tratamento em cuidados intensivos, a perfusão endovenosa contínua de insulina é o melhor método para alcançar os alvos glicémicos, e deve ser administrada de acordo com protocolos validados, escritos ou informatizados, que permitam ajustes predefinidos na taxa de infusão, contabilizando as flutuações glicémicas e a dose de insulina. ⁽¹⁾

Em Cuidados Não-Intensivos

Esquemas de insulina basal ou insulina basal e correção com bólus de insulina de ação rápida ou curta são os tratamentos preferidos em doentes internados não criticamente doentes e com ingestão alimentar escassa ou sem via oral. Está indicado o uso de insulina rápida ou de ação curta antes das refeições, ou a cada 4 a 6h em doentes em pausa alimentar ou sob nutrição entérica ou parentérica contínua, para correção de hiperglicemia. ⁽¹⁾ Um esquema com componentes de insulina basal, prandial e correção, é preferido no caso de doentes internados não críticos com via oral preservada. Nestes, a avaliação de glicemia capilar deve ser feita imediatamente antes das refeições, e as injeções de insulina devem preceder a refeição em 20 a 30 minutos. Se a ingestão alimentar for escassa ou variável, é mais seguro administrar a insulina de ação rápida imediatamente após a refeição ou fazer contagem de glícidos e cobrir a quantidade ingerida. ⁽¹²⁾

O uso exclusivo de insulinoterapia em "escala deslizante (*sliding scale*)" ou de esquemas de insulina pré-mistura em contexto de internamento hospitalar é fortemente

desencorajado, este último por estar associado a aumento do risco de hipoglicemia. ⁽¹³⁾

As canetas de insulina, quando disponíveis, devem ser de uso individual por cada doente. ⁽¹⁴⁾

DM Tipo 1

Um esquema de insulina com componentes de basal e correção é necessário em todos os doentes com DM tipo 1 hospitalizados, com insulina prandial adicional se o doente se estiver a alimentar. As doses de insulina basal são baseadas no peso corporal. No entanto, indivíduos com insuficiência renal devem ser tratados com doses menores. ⁽¹⁵⁾

Transição de Insulina Endovenosa para Subcutânea

A transição de um doente com DM tipo 1 ou 2 para insulina subcutânea deve basear-se em protocolos, e deve incluir a administração de insulina subcutânea basal 1 a 4h antes da descontinuação da insulina endovenosa. Sugere-se a conversão para insulina basal de 60-80% da dose de infusão diária. ^(1,16)

Terapêutica Não-insulínica

Em determinadas circunstâncias, pode ser adequado manter o esquema terapêutico anti-hiperglicemiante de ambatório, ⁽¹⁷⁾ e, se a medicação oral estiver disponível no hospital, deve existir um protocolo para a retomar 1 a 2 dias antes da alta hospitalar.

Os inibidores da dipeptidil peptidase 4 (IDDP-4), isoladamente ou em combinação com insulina basal, são bem tolerados. Por outro lado, com os dados de segurança e eficácia dos ensaios clínicos com agonistas dos recetores do GLP-1 sugerem que podem ser usados, ainda que os seus efeitos laterais gastrointestinais possam limitar a utilização. ⁽¹⁸⁾ Pelo risco de cetoadicose diabética (CAD), urossépsis, ⁽¹⁹⁾ infeções genitais, do trato urinário, gangrena de Fournier e lesão renal, ⁽²⁰⁾ os inibidores do SGLT-2 não são recomendados para uso intra-hospitalar, até que se estabeleça a sua segurança e eficácia.

> HIPOGLICEMIA

Doentes com ou sem diabetes podem sofrer episódios de hipoglicemia em ambiente hospitalar, e estes associam-se a aumento de mortalidade. ⁽²¹⁾

Cada hospital deve implementar um protocolo de abordagem à hipoglicemia, incluindo um plano de prevenção e tratamento de hipoglicemia para cada doente. O esquema

de tratamento deve ser revisto para prevenir a recidiva da hipoglicemia adicional quando um valor de glicose < 70 mg/dL é detetado, pois estes episódios por norma predizem episódios de hipoglicemia de nível 3 a curto prazo.⁽¹⁾ Fatores desencadeantes de hipoglicemia iatrogénica podem incluir: redução súbita da dose de corticosteroides, diminuição da ingestão oral, vômitos, relação temporal inapropriada entre a administração de insulina de ação rápida e as refeições, redução da taxa de perfusão de glicose, interrupção inesperada da alimentação oral, entérica ou parentérica, e incapacidade do doente para reportar sintomas.⁽³⁾ A prescrição inapropriada de medicação hipoglicémica, uma abordagem inapropriada de um primeiro evento hipoglicémico, e a incompatibilidade entre a entrega nutricional e de insulina são causas comuns susceptíveis de prevenção de hipoglicemia.

> TERAPÊUTICA NUTRICIONAL HOSPITALAR

O objetivo em meio hospitalar é providenciar as calorias adequadas às necessidades metabólicas e otimizar o controlo glicémico, correspondendo às preferências alimentares individuais de forma a facilitar a implementação de um plano para a alta.

Não se advoga um plano alimentar único ou percentagens específicas de macronutrientes. O plano nutricional deve ser individualizado de acordo com os objetivos terapêuticos, parâmetros fisiológicos, e uso de medicação. Muitos hospitais optam por planos alimentares com constância do conteúdo de glícidos, de modo a facilitar o ajuste da dose de insulina prandial à quantidade de glícidos consumidos.⁽²²⁾

No caso da terapêutica nutricional entérica, as fórmulas específicas de diabetes parecem ser superiores às fórmulas padrão no controlo da glicemia pós-prandial, HbA1C e resposta à insulina.⁽²³⁾ Em situações nutricionais complexas, é recomendado incluir na equipa assistencial um nutricionista especializado, e deve haver coordenação entre a entrega de refeições e a administração da insulina correspondente.

> AUTOMONITORIZAÇÃO GLICÉMICA NO HOSPITAL

A automonitorização da diabetes no hospital pode ser apropriada para doentes jovens e adultos selecionados.^(24, 25) Os doentes selecionados devem ter capacidade física e cognitiva para a autoadministração de insulina e cumprir a automonitorização de glicemia capilar, apresentar ingestão oral adequada, competências na estimativa de glícidos, e utilizar um esquema de múltiplas injeções diárias de insulina ou bomba infusora de insulina (BII) no

domicílio, com dose estável de insulina. No caso da utilização de BII, é recomendada a implementação de uma política a nível hospitalar, com linhas de orientação, incluindo referências à alteração dos locais de infusão.⁽²⁶⁾

> RECOMENDAÇÕES EM SITUAÇÕES ESPECIAIS

Alimentação Entérica/Parentérica

Em doentes sob alimentação entérica ou parentérica, a insulinoaterapia deve ser dividida em basal, prandial e componentes de correção, principalmente em doentes com DM tipo 1, para assegurar que continuam a receber insulina basal mesmo que a alimentação seja descontinuada.

Pode ser usada a dose de insulina basal pré-admissão ou uma percentagem da dose total diária (DTD) de insulina (habitualmente 30-50% da DTD de insulina), para estimar as necessidades de insulina basal, em doentes com via oral preservada. Em doentes não insulinoatados previamente, pode introduzir-se 5 U de insulina NPH ou detemir subcutânea a cada 12h ou 10 U de insulina glargina a cada 24h.⁽²⁷⁾

Em doentes alimentados por sonda, o componente alimentar diário pode ser calculado de acordo com rácio insulina/glícidos ou como uma percentagem da DTD de insulina (habitualmente 50-70% da DTD de insulina). Deve ser administrada insulina subcutânea em correção a cada 6h com insulina regular humana ou a cada 4h no caso de análogos de ação rápida.

Em doentes sob alimentação entérica em bólus, recomenda-se a administração de cerca de 1U de insulina por cada 10-15g de glícidos antes de cada "refeição", para além da componente de insulina em correção.

Em doentes sob nutrição parentérica contínua periférica ou central, pode ser adicionada insulina humana regular à solução, principalmente em doentes que necessitaram de mais de 20 U de insulina em correção nas 24h anteriores. Recomenda-se inicialmente 1U por cada 10g de dextrose,⁽²⁸⁾ a ser ajustada diariamente, com o componente adicional de correção. O Quadro II resume os esquemas de insulinoaterapia a implementar nestas situações.

Terapêutica com Glicocorticoides

O tipo e a duração de ação dos glicocorticoides devem ser considerados na definição do esquema de insulinoaterapia. Em esquemas de corticoterapia de curta ação em uma toma diária (como prednisolona), com pico em cerca de 4-8h,⁽²⁹⁾ a cobertura com insulina de ação intermédia pode ser mais adequada.

Quadro II - Doses de insulina em doentes em situações nutricionais especiais.

Situação	Basal	Componente alimentar	Componente de correção
Nutrição entérica contínua	Manter a insulina basal prévia ou calcular a partir da DTD ou iniciar 5U de NPH/detemir a cada 12h ou 10U de glargina/degludec diariamente	Insulina regular a cada 6h ou insulina de ação rápida a cada 4h; iniciar com rácio de 1U de insulina para 10-15g HC; ajustar diariamente	Insulina regular sc a cada 6h ou insulina de ação rápida a cada 4h se hiperglicemia
Nutrição entérica em bólus	Manter a insulina basal prévia ou calcular a partir da DTD ou iniciar 5U de NPH/detemir a cada 12h ou 10U de glargina/degludec diariamente	Insulina regular ou de ação rápida antes de cada bólus alimentar, iniciar com rácio de 1U de insulina para 10-15g HC; ajustar diariamente	Insulina regular sc a cada 6h ou insulina de ação rápida a cada 4h se hiperglicemia
Nutrição parentérica	Adicionar insulina regular à perfusão de NPT; iniciar com rácio de 1U de insulina para 10g HC; ajustar diariamente		Insulina regular sc a cada 6h ou insulina de ação rápida a cada 4h se hiperglicemia

Legenda: DTD – Dose total diária; NPT – Nutrição parentérica total

No caso de glicocorticoides de longa ação (como a dexametasona), com múltiplas administrações ou em perfusão, deve ser utilizada insulina de ação prolongada.⁽³⁰⁾ Com doses mais altas de glicocorticoides, doses crescentes de insulina prandial e de correção podem ser necessárias para além da insulina basal.⁽³¹⁾ É crucial o ajuste baseado na dose antecipada de glicocorticoide e na medição da glicemia capilar.

Cuidados Peri-operatórios

A maioria dos cuidados perioperatórios não apresenta evidência robusta. A seguinte abordagem pode ser considerada:^(32,33)

- Intervalo alvo de glicose para o período perioperatório: 80-180 mg/dL;
- Avaliação pré-operatória em doentes com alto risco de doença cardíaca isquémica e naqueles com neuropatia autonómica ou insuficiência renal;
- Suspensão de qualquer terapêutica hipoglicemiante oral na manhã da cirurgia ou procedimento. Os inibidores de SGLT-2 e a metformina também devem ser omitidos no dia antes da cirurgia;
- Administração de 75-80% da dose de insulina basal (glargina ou detemir) na noite anterior ou na manhã da cirurgia (ou seja, da dose prevista mais próxima do procedimento). No caso de esquemas com NPH ou insulina de pré-mistura a dose deve ser reduzida em 20% na noite antes da cirurgia e em 50% na manhã da cirurgia. No entanto, alguns autores sugerem que em doentes com DM tipo 2 e glicemia de jejum < 120 mg/dL, possa ser omitida a dose de NPH ou de insulina

pré-mistura. Em doentes com DM tipo 1, 80% da insulina basal deve ser administrada na noite anterior ou na manhã da cirurgia para prevenir hiperglicemia e cetoacidose, com omissão da insulina rápida sc a partir do momento em que se inicia o jejum;

- Monitorização de glicemia capilar a cada 4-6h (ou menos) enquanto o doente está em jejum e administração de insulina de ação curta ou rápida de acordo com as necessidades.

Uma perfusão endovenosa com insulina, de acordo com protocolos estabelecidos, é recomendada em doentes que vão ser submetidos a procedimentos em que se prevêem alterações hemodinâmicas e de fluidos, alterações de temperatura (hipotermia passiva ou arrefecimento ativo; quimioterapia intraoperatória hipertérmica), uso de inotrópicos, ou tempo cirúrgico prolongado (> 4 horas). Doentes críticos ou submetidos a cirurgia cardíaca também devem ser tratados com infusão de insulina, para permitir ajustes rápidos de glicemia.⁽³³⁾

Alguns estudos sugerem que o controlo intensivo das glicemias em doentes internados em unidades de cuidados intensivos no pós-operatório pode melhorar a incidência de infeção do local cirúrgico (80-110 mg/dL vs. 140-180 mg/dL)⁽³⁴⁾, bem como reduzir o número de complicações, pelo menos em doentes sem diabetes mellitus (110-140 mg/dL vs. 140-180 mg/dL).⁽⁸⁾

> CONCLUSÃO

A progressiva otimização da abordagem e tratamento da hiperglicemia no doente internado trouxe benefícios no controlo glicémico em contexto hospitalar. A redu-

ção da hiperglicemia, bem como dos episódios de hipoglicemia, tem contribuído para a melhoria dos resultados clínicos nestes doentes durante o internamento hospitalar e após a alta. <

Conflito de interesses/Conflict of interests:

Os autores declaram não existir qualquer conflito de interesses./The authors declare that there is no conflict of interest.

Patrocínios/Sponsorships:

Este trabalho não teve patrocínios./This work had no sponsorship.

BIBLIOGRAFIA

1. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Hellman R, Hirsch IB, Inzucchi SE, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care*. 2009; 32: 1119–1131.
2. American Diabetes Association. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes - 2019. *Diabetes Care* 2019; 42(Suppl. 1): S173–S181.
3. Institute of Medicine. Preventing Medication Errors. Aspden P, Wolcott J, Bootman JL, Cronenwett LR, Eds. Washington, DC, The National Academies Press, 2007.
4. Gillaizeau F, Chan E, Trinquart L, Colombet I, Walton RT, Rège-Walther M, et al. Computerized advice on drug dosage to improve prescribing practice. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 11: CD002894.
5. Bansal V, Mottalib A, Pawar TK, Abbasakoor N, Chuang E, Chaudhry A, et al. Inpatient diabetes management by specialized diabetes team versus primary service team in non-critical care units: impact on 30-day readmission rate and hospital cost. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2018; 6: e000460.
6. Ostling S, Wyckoff J, Ciarkowski SL, Pai CW, Choe HM, Bahl V, et al. The relationship between diabetes *mellitus* and 30-day readmission rates. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2017; 3: 3.
7. Sathya B, Davis R, Taveira T, Whitlatch H, Wu W-C. Intensity of peri-operative glycemic control and postoperative outcomes in patients with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013; 102: 8-15.
8. Umpierrez G, Cardona S, Pasquel F, Jacobs S, Peng L, Unigwe M, et al. Randomized controlled trial of intensive versus conservative glucose control in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: GLUCO-CABG trial. *Diabetes Care*. 2015; 38: 1665-1672.
9. Boyd JC, Bruns DE. Quality specifications for glucose meters: assessment by simulation modeling of errors in insulin dose. *Clin Chem*. 2001; 47: 209-214.
10. U.S. Food and Drug Administration. Blood Glucose Monitoring Test Systems for Prescription Point-of-Care Use: Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff [Internet], Nov 2018. Available from <https://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm380325.pdf>. Accessed 26 April 2019.
11. Gomez AM, Umpierrez GE. Continuous glucose monitoring in insulin-treated patients in non-ICU settings. *J Diabetes Sci Technol*. 2014; 8: 930-936.
12. Bueno E, Benitez A, Rufinelli JV, Figueiredo R, Alsina S, Ojeda A, et al. Basal bolus regimen with insulin analogues versus human insulin in medical patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial in Latin America. *Endocr Pract*. 2015; 21: 807-813.
13. Bellido V, Suarez L, Rodriguez MG, Sanchez C, Dieguez M, Riestra M, et al. Comparison of basal-bolus and premixed insulin regimens in hospitalized patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2015; 38: 2211-2216.
14. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA requires label warnings to prohibit sharing of multi-dose diabetes pen devices among patients [Internet], 2015. Available from <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm435271.htm>. Accessed 29 April 2019.
15. Baldwin D, Zander J, Munoz C, Raghu P, DeLange-Hudec S, Lee H, et al. A randomized trial of two weight-based doses of insulin glargine and glulisine in hospitalized subjects with type 2 diabetes and renal insufficiency. *Diabetes Care*. 2012; 35: 1970-1974.
16. Shomali ME, Herr DL, Hill PC, Pehlivanova M, Sharretts JM, Magee MF. Conversion from intravenous insulin to subcutaneous insulin after cardiovascular surgery: transition to target study. *Diabetes Technol Ther*. 2011; 13: 121-126.
17. Maynard G, Wesorick DH, O'Malley C, Inzucchi SE; Society of Hospital Medicine Glycemic Control Task Force. Subcutaneous insulin order sets and protocols: effective design and implementation strategies. *J Hosp Med*. 2008; 3 (Suppl.): 29-41.
18. Umpierrez GE, Korytkowski M. Is incretin-based therapy ready for the care of hospitalized patients with type 2 diabetes? Insulin therapy has proven itself and is considered the mainstay of treatment. *Diabetes Care*. 2013; 36: 2112-2117.
19. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA revises labels of SGLT2 inhibitors for diabetes to include warnings about too much acid in the blood and serious urinary tract infections [Internet], 2015. Available from <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm475463.htm>. Accessed 29 April 2019.
20. U.S. Food and Drug Administration. FDA strengthens kidney warnings for diabetes medicines canagliflozin (Invokana, Invokamet) and dapagliflozin (Farxiga, Xigduo XR) [Internet], 2016. Available from <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/drugsafetypodcasts/ucm507785.htm>. Accessed 4 May 2019.
21. Akirov A, Grossman A, Shochat T, Shimon I. Mortality among hospitalized patients with hypoglycemia: insulin related and noninsulin related. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017; 102: 416-424.
22. Curl M, Dinardo M, Noschese M, Korytkowski MT. Menu se-

- lection, glycaemic control and satisfaction with standard and patient-controlled consistent carbohydrate meal plans in hospitalised patients with diabetes. *Qual Saf Health Care*. 2010;19: 355-359.
23. Ojo O, Brooke J. Evaluation of the role of enteral nutrition in managing patients with diabetes: a systematic review. *Nutrients*. 2014; 6: 5142-5152.
24. Mabrey ME, Setji TL. Patient self-management of diabetes care in the inpatient setting: pro. *J Diabetes Sci Technol*. 2015; 9: 1152-1154.
25. Shah AD, Rushakoff RJ. Patient self-management of diabetes care in the inpatient setting: con. *J Diabetes Sci Technol*. 2015; 9: 1155-1157.
26. Houlden RL, Moore S. In-hospital management of adults using insulin pump therapy. *Can J Diabetes*. 2014; 38: 126-133.
27. Umpierrez GE. Basal versus sliding-scale regular insulin in hospitalized patients with hyperglycemia during enteral nutrition therapy. *Diabetes Care*. 2009; 32: 751-753.
28. Pichardo-Lowden AR, Fan CY, Gabbay RA. Management of hyperglycemia in the nonintensive care patient: featuring subcutaneous insulin protocols. *Endocr Pract*. 2011; 17: 249-260.
29. Kwon S, Hermayer KL, Hermayer K. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Am J Med Sci*. 2013; 345: 274-277.
30. Corsino L, Dhatriya K, Umpierrez G. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitalized patients. In *Endotext* [Internet]. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279093/>. Accessed 4 May 2019.
31. Brady V, Thosani S, Zhou S, Bassett R, Busaidy NL, Lavis V. Safe and effective dosing of basal-bolus insulin in patients receiving high-dose steroids for hyper-cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and dexamethasone chemotherapy. *Diabetes Technol Ther*. 2014; 16: 874-879.
32. Smiley DD, Umpierrez GE. Perioperative glucose control in the diabetic or nondiabetic patient. *South Med J*. 2006; 99: 580-589.
33. Duggan EW, Carlson K, Umpierrez GE. Perioperative Hyperglycemia Management: An Update. *Anesthesiology*. 2017 Mar; 126 (3): 547-560.
34. Okabayashi T, Shima Y, Sumiyoshi T, Kozuki A, Tokumaru T, Iiyama T, et al. Intensive versus intermediate glucose control in surgical intensive care unit patients. *Diabetes Care*. 2014 Jun; 37(6): 1516-24.