

Sol ventrikül disfonksiyonlu atan kalpte koroner arter baypas greft cerrahisi hastalarında yüksek doz GİK infüzyonunun sitokin düzeyleri üzerindeki etkisi

The effect of high-dose GIK infusion on cytokin levels in beating heart coronary artery bypass graft surgery patients with left ventricular dysfunction

Seyhan Yağar,¹ Soner Yavaş,² Ümit Kervan,² Mustafa Balcı,³ Aşegül Özgök¹

Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ¹Anestezi ve Reanimasyon Kliniği,

²Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, ³İmmünoloji Laboratuvarı, Ankara

Amaç: Bu çalışmada; atan kalpte koroner arter baypas greft (KABG) cerrahisi uygulanacak sol ventrikül fonksiyonu bozuk olan koroner arter hastalarında yüksek doz insülinin sitokin düzeyleri (interlökin [IL]-6, IL-10 ve tümör nekroz faktör-alfa [TNF- α]), kardiyak biyobelirteçler (CK-MB, cTnI, AST) ve erken dönem prognoza olan muhtemel etkileri araştırıldı.

Çalışma planı: Çalışmaya Temmuz 2009 - Mart 2010 tarihleri arasında kliniğimizde düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonlu (EF <50%) olup, atan kalpte KABG cerrahisi yapılan 30 hasta prospektif olarak dahil edildi. Hastalar çalışma ve kontrol kolu olmak üzere iki alt gruba ayrıldı. Çalışma kolunda yer alan 18 hastaya (15 erkek, 3 kadın; ort. yaş 63.1 \pm 11 yıl; dağılım 40-79 yıl), glukoz-insülin-potasyum (GİK) infüzyonu başlanırken, kontrol kolundaki 12 hastaya (9 erkek, 3 kadın; ort. yaş 58.6 \pm 13.4 yıl; dağılım 41-79 yıl) GİK infüzyonu verilmedi. Tedavi kolundaki tüm hastalara 500 ml %20'lik dekstroz, 40 IU kristalize insülin ve 40 mEq potasyum karışımı, 1ml/kg/h hızında anestezi indüksiyonundan sonra başlandı ve 24 saat boyunca infüzyona devam edildi. CK-MB, AST, cTnI, IL-6, IL-10 ve TNF- α düzeyleri (i) anestezi indüksiyonu öncesi, (ii) ameliyat bitiminde ve (iii) yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) kalışın 24. saatinde kan alınarak ölçüldü. Ameliyat sırasında ve ameliyat sonrası 24 saatlik dönemde inotropik, vazodilatör ilaç infüzyonu, intraaortik balon pompa kullanımı, hastaların YBÜ'de ve hastanede kalış süreleri kaydedildi.

Bulgular: İnterlökin-6, IL-10 ve TNF- α düzeyleri GİK grubundaki hastalarda kontrol grubundaki hastalara benzer olarak bulundu. Ameliyat sırasında ve YBÜ'deki inotropik ilaç infüzyonları, YBÜ'de kalış süreleri iki grupta benzerdi.

Sonuç: Bizim çalışmamızda GİK infüzyonunun sol ventrikül fonksiyonu bozuk atan kalpte KABG uygulanan hastalarda koruyucu bir etkisi olmadığı ortaya konuldu. Bu çalışmada yüksek doz insülinin antiinflamatuvar etkisi de gözlenmedi. Ancak bu hasta grubunda insülinin sitokin düzeyleri üzerindeki etkisine ilişkin kesin sonuçlar elde etmek için, yüksek doz insülin ile yapılan geniş kapsamlı çalışmalara gereksinim olduğu görülmektedir.

Anahtar sözcükler: Koroner arter baypas greft cerrahisi; glukoz-insülin-potasyum; interlökin 10; interlökin 6; TNF-alfa.

Background: In this study, we aimed to investigate the possible effects of high-dose insulin on cytokine levels (interleukin [IL]-6, IL-10 and tumor necrosis factor-alpha [TNF- α]), cardiac biomarkers (CK-MB, cTnI, AST) and the early-stage prognosis in patients with left ventricular dysfunction who underwent beating heart coronary artery bypass graft (CABG) surgery.

Methods: Between July 2009 and March 2010, a total of 30 patients with reduced left ventricular ejection fraction (LVEF <50%) who underwent beating heart CABG surgery were included in this prospective study. The patients were divided into two subgroups, including treatment and control arms. Eighteen patients (15 males, 3 females; mean age 63.1 \pm 11 years; range 40 to 79 years) received glucose-insulin-potassium (GIK) infusion in the treatment arm, whereas 12 patients (9 males, 3 females; mean age 58.6 \pm 13.4 years, range 41 to 79) did not receive GIK infusion among controls. Following the induction of anesthesia at a rate of 1 mL/kg/h, all patients were also administered 500 mL of dextrose solution (20%) in combination with crystallized insulin in 40 IU and potassium 40 mEq/L over 24 hours in the treatment arm. CK-MB, AST, cTnI, IL-6, IL-10 and TNF- α levels were measured (i) in the pre-induction phase, (ii) following surgery and (iii) at 24 hours of intensive care unit (ICU) stay. The number of inotropic and vasodilator infusions and the use of intra-aortic balloon pumps during surgery and within 24 hours after surgery, and the duration of ICU stay and hospital were recorded.

Results: In the treatment arm, IL-6, IL-10 and TNF- α level were similar to those of controls. The number of inotropic infusions during surgery and in the ICU, as well as the duration of ICU stay, was also similar between the groups.

Conclusion: Our study results suggest that GIK infusion has no preventive effect in the patients with left ventricular dysfunction who underwent beating heart CABG surgery. The study also shows that high-dose insulin has no any anti-inflammatory effect. However, further large-scale studies are required to establish possible effects of insulin on cytokine levels in this population.

Key words: Coronary artery bypass graft surgery; glucose-insulin-potassium; interleukin 10; interleukin 6; TNF-alpha.

Geliş tarihi: 20 Aralık 2010 Kabul tarihi: 25 Mart 2011

Yazışma adresi: Dr. Seyhan Yağar, Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, 06100 Sıhhiye, Ankara. Tel: 0312 - 306 18 81 e-posta: seyhanyagar@yahoo.com

Uzun yıllardır iskemik olaylarda insülin uygulanmasının morbidite ve mortalite üzerinde pozitif etkisi olduğu bilinmektedir.^[1] Son yıllarda yapılan deneysel çalışmaların sonucunda glukoz-insülin-potasyum (GİK) protokollerinin inflamatuvar yanıtı azaltmak yoluyla etki ettiği ortaya çıkmıştır.^[2] İlk olarak Chaudhuri ve ark.^[3] akut miyokard infarktüsülü hastalarda insülinin antiinflamatuvar etkisini ortaya koymuşlardır. Klinik çalışmalarda insülinin endotelial nitrik oksit (NO) sentezini artırmak yoluyla arteriyel, venöz ve mikrodolaşım düzeyinde kan akımını da artırdığı gösterilmiştir.^[4,5]

Bu çalışmada; atan kalpte koroner arter baypas greft (KABG) cerrahisi uygulanacak sol ventrikül fonksiyonu bozuk olan koroner arter hastalarında yüksek doz insülinin sitokinlerden proinflamatuvar olan interlökin 6 (IL 6) ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) ile antiinflamatuvar olan interlökin 10 (IL 10), kardiyak biyobelirteçler (CK-MB, cTnI, AST) ve erken dönem prognoza olan etkilerini göstermeyi amaçladık.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Temmuz 2009 - Mart 2010 tarihleri arasında hastanemiz yerel etik komitesi ve yazılı hasta onayı alınarak 30 ardışık elektif atan kalpte KABG hastası çalışmaya alındı. Hastalar basit randomizasyonla GİK [(n=18) 3 kadın, 15 erkek; ort. yaş 63.1 \pm 11 yıl; dağılım 40-79 yıl] ve kontrol [(n=12) 3 kadın, 9 erkek; ort. yaş 58.6 \pm 13.4 yıl; dağılım 41-79 yıl] olmak üzere iki gruba ayrıldı. Çalışmaya alınma kriterleri; sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) <50 olmak ve diyabetik olmamak olarak belirlendi. Ameliyat öncesi sol ventrikül EF'si, kardiyak kateterizasyon ve ekokardiyografi ile tespit edildi.

Premedikasyon ve anestezi tekniği standardize edildi. Hastaların tümüne ameliyattan 30 dk önce 70 mcg/kg morfin sülfat intramusküler uygulandı. Monitörizasyonda beş kanallı elektrokardiyografi (EKG) kullanılarak, invaziv arteriyel kan basıncı ve santral venöz basınç takibi yapıldı. Pulmoner arter kateteri hiçbir hastada kullanılmadı. Anestezi indüksiyonunda 10 mcg/kg fentanil, 0.1 mg/kg midazolam ve kas gevşemesi için 0.6 mg/kg rokuronyum bromür verildi. Anestezi idamesi ihtiyaç durumunda fentanil, midazolam ve rokuronyum bromür bolusları ile sağlandı. Çalışma protokolünü standardize etmek için hiçbir hastada volatil anestezi kullanılmadı. Glukoz-insülin-potasyum grubundaki hastalara (n=18) 500 ml %20'lik dekstroz, 40 IU KI (Actrapid® Novo Nordisk, Türkiye) ve 40 mEq potasyum karışımı 1 ml/kg/saat hızında anestezi indüksiyonundan sonra başlanarak 24 saat boyunca infüzyona devam edildi. Kontrol grubundaki hastalara (n=12) serum fizyolojik infüzyonu uygulandı. Kan glukoz düzeyi 150-200 mg/dl'nin üzerine çıktı-

ğında insülin infüzyonu başlandı. Koroner anastomozlar öncesi aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı (ACT) 200 saniyeyi aşacak şekilde heparinizasyon uygulandı (50 mg/kg). Kalp atım hızı 70 atım/dk'nın altında olacak şekilde selektif beta bloker infüzyonu uygulandı. Koroner revaskülarizasyon atan kalpte Octopus sabitleştirici (Medtronic Minneapolis, MN, USA) kullanılarak yapıldı. Geçici koroner oklüzyonu için bulldog klemp kullanıldı, şant kullanılmadı.

Tüm hastalardan; CK-MB, AST, cTnI, IL 6, IL 10 ve TNF- α ölçümü için anestezi indüksiyonu öncesi, ameliyat bitiminde ve yoğun bakımda kalışın 24. saatinde kan alındı. CK-MB, AST, cTnI değerleri biyokimya laboratuvarında ölçüldü.

İnterlökin 6, IL 10 ve TNF- α serum düzeylerinin ölçülmesi: Serum örneklerinde IL 6, IL 10 ve TNF- α kantitatif ölçümü için ELISA (Bender Med Systems, Vienna, Austria) kiti kullanıldı. Biyoaktif maddelerin aktivitesinin bozulmaması için örnek alındıktan hemen sonra ayrılan serumu -80 °C'de ölçüm yapılana kadar saklandı.

Ameliyat sırasında ve sonrasında 24 saatlik dönemde pozitif inotrop ve vazodilatör ilaç infüzyonu, intra-aortik balon kullanımı, hastaların yoğun bakımda ve hastanede kalış süreleri kaydedildi.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Windows için 13.0 istatistik programı (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) kullanılarak yapıldı. Her iki grubun arasında ortalamalar yönünden anlamlı bir fark olup olmadığı Student's t-testi, ortanca değerler yönünden farkın önemliliği ise Mann-Whitney U-testi ile incelendi. Aynı grup içinde tekrarlayan değerler tekrarlı ölçümlü varyans analizi veya Friedman testi ile karşılaştırıldı. P<0.05 değerleri tüm testlerde istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tüm veriler ortalama \pm standart sapma (SS) olarak verilmiştir.

BULGULAR

Her iki grubun demografik verileri, ameliyat öncesi kardiyak belirteçleri ve ameliyat sonrası takip süreleri Tablo 1'de verilmiştir. Grupların demografik verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Her iki grubun ameliyat süreleri, yoğun bakımda ve hastanede kalış süreleri benzer bulundu. IL 6 (Şekil 1), TNF- α (Şekil 2) ve IL 10 (Şekil 3) düzeyleri GİK grubundaki hastalarda kontrol grubundaki hastalara benzer olarak bulundu. Grupların CK-MB, AST, cTnI değerleri Tablo 2'de görülmektedir, düzeyler iki grupta benzer bulundu. Ameliyat sırasında ve yoğun bakımdaki inotropik ilaç infüzyonları iki grupta benzerdi. Vazodilatör

Tablo 1. Hastaların demografik ve ameliyatla ilgili verileri

	GİK grubu (n=18)			Kontrol grubu (n=12)			p
	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	
Cinsiyet							
Kadın	3			3			
Erkek	15			9			0.576
Yaş (yıl)			63.1±11			58.6±13.4	0.337
Boy (cm)			167.1±10.1			168.5±10.2	0.717
Kilo (kg)			77±14.3			72±10	0.304
Ejeksiyon fraksiyonu (%)			34.3±6.5			32.1±6.7	0.375
Hipertansiyon	11	61.1		8	66.7		0.757
KOAH	2	11.1		2	6.7		0.661
Baypas sayısı			2.6±1.2			2.2±1.6	0.451
Ameliyat öncesi CK-MB (U/l)			27.1±23.2			16±8.8	0.185
Ameliyat öncesi cTnI (mmol/l)			1.9±2.9			0.3±0.6	0.230
Ameliyat süresi (dk)			246.3±72.6			214.1±62.2	0.219
İnotrop kullanımı	6	33.3		5	41.7		0.643
Vazodilatör kullanımı	9	50		11	91.7		0.018*
Yoğun bakımda inotrop kullanımı	7	38.9		4	33.3		0.757
Yoğun bakımda vazodilatör kullanımı	10	55.6		8	66.7		0.543
Yoğun bakımda kalış (gün)			1.1±0.3			1.9±2.6	0.208
Hastanede kalış (gün)			5.1±1.9			6±1.6	0.163

GİK: Glukoz insülin potasyum; Ort.±SS: Ortalama ± standart sapma; KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı; * p<0.05.

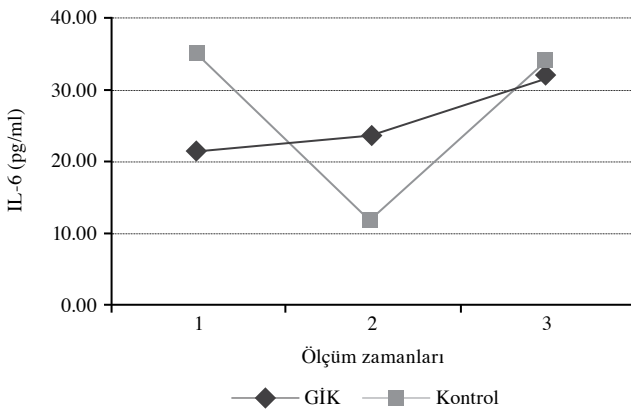
ilaç kullanımı ise GİK grubunda, kontrol grubundan anlamlı bir şekilde düşüktü (p=0.018). İntraaortik balon pompası GİK grubunda bir hastada uygulandı. Erken dönem mortalite GİK grubunda iki hastada, kontrol grubunda bir hastada gelişti (p=0.804).

TARTIŞMA

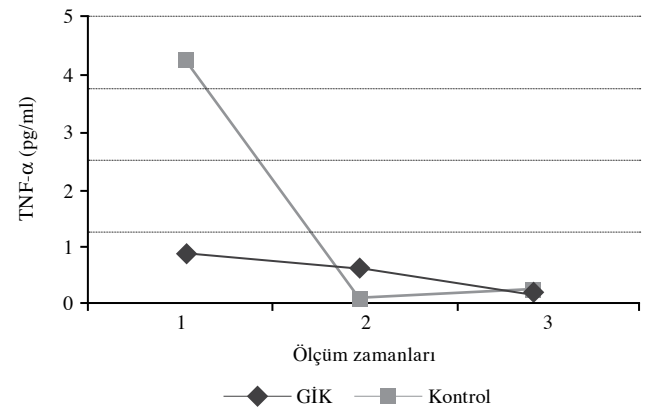
Glukoz-insülin-potasyum kalp cerrahisinde iske-mi sırasında miyokardiyal metabolizma üzerindeki faydalı etkileri^[6] ve cerrahi sonrası kontraktıl fonksiyonlar üzerindeki faydalı etkileri^[7] nedeniyle kullanılmaktadır.

Bu çalışmada yüksek dozda insülin ile hazırlanan GİK infüzyonunun sol ventrikül disfonksiyonu bulunan atan kalpte koroner arter baypas greft cerrahisinde sitokin düzeylerine, kardiyak biyobelirteç düzeylerine ve erken dönemde prognoza bir etkisi gözlenmedi.

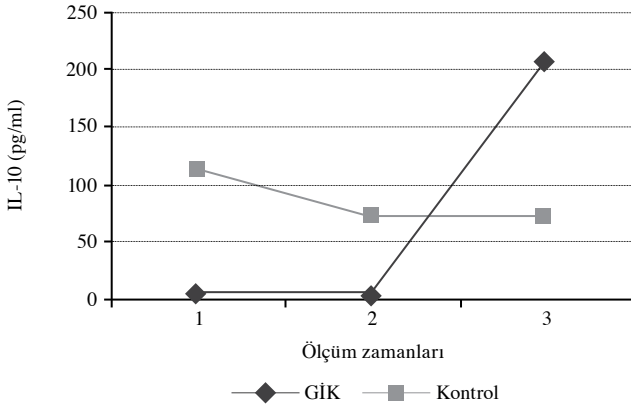
Glukoz insülin potasyum grubunda vazodilatör gereksinimi kontrol grubuna göre daha düşüktü. İnsülinin NO yapımını artırmak yoluyla vazodilatasyona neden olduğu bilinmektedir.^[8] Bizim çalışmamızda GİK grubunda vazodilatör ilaç gereksiniminin kontrol grubuna göre daha düşük olması insülinin vazodilatör etkisine bağlanmıştır.



Şekil 1. Grupların ölçüm zamanlarına göre IL-6 düzeyleri. IL: interlökin; GİK: Glukoz-insülin-potasyum.



Şekil 2. Grupların ölçüm zamanlarına göre TNF-α düzeyleri. GİK: Glukoz-insülin-potasyum; TNF-α: Tümör nekrozis faktör alfa.



Şekil 3. Grupların ölçüm zamanlarına göre IL-10 düzeyleri. IL: interleükin; GİK: Glukoz-insülin-potasyum.

İlk olarak Chaudhuri ve ark.^[3] akut miyokard infarktüsü (Mİ) hastalarında insülinin serum C-reaktif protein (CRP) ve amiloid düzeylerini düşürdüğünü göstermişlerdir. Atan kalpte KABG hastalarında uygulanan GİK infüzyonunun sistemik inflamasyonu azalttığı da gösterilmiştir.^[9] Literatür incelendiğinde son yıllarda yüksek doz insülin ile hazırlanan GİK protokollerinin kalp üzerindeki koruyucu etkisi ve sitokinler üzerindeki etkisiyle ilgili negatif sonuçlu çalışmaların da arttığı dikkat çekmektedir. Koskenkari ve ark.^[10] acil koroner arter baypas cerrahisine alınan kararsız anjinal hastalarda yüksek doz GİK grubu ile kontrol grubunun sitokin (IL 6, IL 8, TNF alfa) düzeylerini benzer bulmuşlardır. Ancak, bu çalışmada GİK grubundaki hastalarda CRP ve serbest yağ asitleri düzeyi ise kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Miyokardiyal hasar üzerinde faydalı bir etki tespit edilmemiştir. Bu çalışmada kristalize insülin 1 IU/kg/saat dozunda 12-14 saat uygulanmıştır, bizim çalışmamızda ise 0.08 IU/kg/saat dozunda kristalize insülin infüzyonuna 24 saat devam edildi. Biz bu çalışmada CRP ve serbest yağ asitleri düzeyine bakmadık ancak sitokinler üzerindeki etki Koskenkari'nin çalışması ile benzerdir.

Son yıllarda yapılan geniş kapsamlı iki çalışmada da; CREATE-ECLA (Clinical Trial of Metabolic Modulation in Acute Myocardial Infarction Treatment Evaluation)^[11] ve DIGAMI-2 (Diabetes Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction)^[12] akut Mİ hastalarında GİK infüzyonunun avantajlı olduğu gösterilememiştir. CREATE-ECLA çalışmasında elde edilen negatif sonuca, GİK infüzyonunun hastaların büyük kısmında reperfüzyondan sonra başlanmış olmasının, neden olabileceği düşünülmüştür.^[4] Quinn ve ark.^[13] diyabetik olmayan KABG hastalarında GİK tedavisi sonrası hastalarda miyokardiyal fonksiyonun daha iyi olduğunu, düşük debi durumunun insidansının azaldığını ve miyokardiyal hasarın azaldığını tespit etmişlerdir.

Tablo 2. Grupların AST, CK-MB, cTnI değerleri

	GİK grubu	Kontrol grubu	p
	Ort.±SS	Ort.±SS	
AST 1	21.6±13.4	19.5±8.5	0.643
AST 2	26.4±18.1	24.1±12.5	0.707
AST 3	43.0±33.1	128.5±305.2	0.274
CK-MB 1	15.1±10	10.2±4.3	0.128
CK-MB 2	44.4±28.4	27.7±30.8	0.143
CK-MB 3	43.3±40.4	63.9±94.6	0.440
cTnI 1	0.07±0.09	0.03±0.05	0.167
cTnI 2	0.91±1.72	0.67±1.49	0.709
cTnI 3	2.49±4.6	10.9±28.1	0.279

AST: Aspartat transaminaz; CK-MB: Kreatin kinaz-MB fraksiyonu; cTnI: Cardiac troponin-I; Ort.±SS: Ortalama ± standart sapma.

Bothe ve ark.^[14] 11 çalışmayı inceledikleri meta analizlerinde GİK infüzyonunun kalp cerrahisi sonrası kalbin kontraktıl fonksiyonlarını artırma potansiyeli olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Bunu yanı sıra, GİK infüzyonunun reperfüzyondan mümkün oldukça erken başlamasının ve infüzyon süresinin uzatılmasının morbidite ve mortalite üzerindeki etkisini belirginleştireceğini belirtmişlerdir.

Bizim çalışmamızda GİK infüzyonuna erken başlandı ve süre uzun tutuldu, ancak sonuçlara bir etkisi gözlenmedi. Hasta sayımızın az olmasının ve insülin dozumuzun beklenen etkiyi göremeyişinin nedeni olabileceği ve bu hasta grubunda yüksek doz insülinle geniş kapsamlı çalışmalara gereksinim olduğu görüşündeyiz.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Van Wezel HB. Glucose-insulin-potassium techniques in cardiac surgery: historical overview and future perspectives. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2006;10:224-7.
2. Jeschke MG, Klein D, Bolder U, Einspanier R. Insulin attenuates the systemic inflammatory response in endotoxemic rats. *Endocrinology* 2004;145:4084-93.
3. Chaudhuri A, Janicke D, Wilson MF, Tripathy D, Garg R, Bandyopadhyay A, et al. Anti-inflammatory and profibrinolytic effect of insulin in acute ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2004;109:849-54.

4. Dandona P, Chaudhuri A, Ghanim H, Mohanty P. Insulin as an anti-inflammatory and antiatherogenic modulator. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:S14-20.
5. Grover A, Padginton C, Wilson MF, Sung BH, Izzo JL Jr, Dandona P. Insulin attenuates norepinephrine-induced venoconstriction. An ultrasonographic study. *Hypertension* 1995;25:779-84.
6. Cave AC, Ingwall JS, Friedrich J, Liao R, Saupé KW, Apstein CS, et al. ATP synthesis during low-flow ischemia: influence of increased glycolytic substrate. *Circulation* 2000;101:2090-6.
7. Svedjeholm R, Huljebrant I, Håkanson E, Vanhanen I. Glutamate and high-dose glucose-insulin-potassium (GIK) in the treatment of severe cardiac failure after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1995;59:S23-30.
8. Steinberg HO, Brechtel G, Johnson A, Fineberg N, Baron AD. Insulin-mediated skeletal muscle vasodilation is nitric oxide dependent. A novel action of insulin to increase nitric oxide release. *J Clin Invest* 1994;94:1172-9.
9. Visser L, Zuurbier CJ, Hoek FJ, Opmeer BC, de Jonge E, de Mol BA, et al. Glucose, insulin and potassium applied as perioperative hyperinsulinaemic normoglycaemic clamp: effects on inflammatory response during coronary artery surgery. *Br J Anaesth* 2005;95:448-57.
10. Koskenkari JK, Kaukoranta PK, Rimpiläinen J, Vainionpää V, Ohtonen PP, Surcel HM, et al. Anti-inflammatory effect of high-dose insulin treatment after urgent coronary revascularization surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006;50:962-9.
11. Mehta SR, Yusuf S, Díaz R, Zhu J, Pais P, Xavier D, et al. Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the CREATE-ECLA randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:437-46.
12. 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.
13. Quinn DW, Pagano D, Bonser RS, Rooney SJ, Graham TR, Wilson IC, et al. Improved myocardial protection during coronary artery surgery with glucose-insulin-potassium: a randomized controlled trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:34-42.
14. Bothe W, Olschewski M, Beyersdorf F, Doenst T. Glucose-insulin-potassium in cardiac surgery: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg* 2004;78:1650-7.