

## VALOR PRONÓSTICO DE LA HIPERGLUCEMIA DE INGRESO EN PACIENTES CRITICOS

**Autores:** Gastón Chiganer<sup>1</sup>, Daniel H. Bagilet<sup>2</sup>, Claudio J. Settecase<sup>3</sup>.

**Centro:** Unidad de Terapia Intensiva. Hospital Escuela “Eva Perón” y 2<sup>da</sup>. Cátedra de Clínica Médica. Facultad de Ciencias Médicas. UNR. San Martín 1645. (2152) Granadero Baigorria. Argentina. Telefax: 0341-4713815.

**Correspondencia:** Dr. Gastón Chiganer. Callao 1298. (2000) Rosario. Argentina.  
Correo electrónico: gchiga@yahoo.com.ar

<sup>1</sup>. Docente de Clínica Médica. Facultad de Ciencias Médicas. UNR. Médico de planta de la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Escuela “Eva Perón”.

<sup>2</sup>. Profesor Titular de Clínica Médica. Facultad de Ciencias Médicas. UNR. Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Escuela “Eva Perón”.

<sup>3</sup>. Docente de Clínica Médica. Facultad de Ciencias Médicas. UNR. SubJefe de la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Escuela “Eva Perón”.

## RESUMEN

**Objetivo:** determinar el valor pronóstico de la hiperglucemia al ingreso **en pacientes críticos**

**Diseño:** Prospectivo, observacional, correlacional.

**Pacientes:** n = 473 pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos, ingresados a la UTI del Hospital Escuela "Eva Perón" por cualquier causa y permanecieron internados un mínimo de 24 horas, entre el 1 de Abril de 2006 y el 31 de Marzo de 2007.

**Método:** Se evaluó el nivel de glucemia de ingreso a la UTI para predecir mortalidad calculando el área bajo la curva ROC para distintos puntos de corte. En esos mismos puntos se estimó la magnitud del riesgo de muerte con el odds ratio (OR) y su respectivo intervalo de confianza del 95% (IC 95%).

Conocido el valor de glucemia crítico, se analizó la asociación con la muerte de todas las variables en estudio y luego estratificando (por valor de PCR y por patologías de ingreso) con el OR Mantel Häenszel ( $P < 0,05$ ).

**Resultados:** Promedio de internación: 5,1 días. Puntaje de APACHE II levemente superior en mujeres, niveles de PCR sin diferencias entre los sexos; APACHE II y PCR correlacionados positivamente entre sí. Niveles de glucemia al ingreso a la UTI sin diferencias entre los sexos, entre patologías de ingreso. Mortalidad en UTI: 24,5%. Los fallecidos tenían mayor edad (88 vs 55 años)  $p < 0,005$ , más días de internación, mayor puntaje de APACHE II y mayor nivel de PCR de ingreso.

La evidencia sugirió que la cifra de glucemia al ingreso resulta un eficiente método diagnóstico de mortalidad; valores de glucosa  $>165$  mg/dl se asociaron significativamente con este desenlace. La edad, el sexo, días de internación, el puntaje de APACHE II y los valores críticos de PCR fueron independientes de este valor de glucemia. Pero este valor sí se asoció significativamente al riesgo de morir en pacientes que ingresaron por patologías neurológicas y respiratorias, solamente.

**Conclusiones:** Valores de glucemia al ingreso a UTI que superen los 165 mg/dl se asocian significativamente al riesgo de morir.

**Palabras claves:** glucemia, pronóstico, UTI, muerte

## INTRODUCCION

La hiperglucemia (HG) es común dentro de los pacientes con enfermedades críticas, incluyendo aquellos con infarto de miocardio<sup>1</sup>, accidente cerebrovascular<sup>2</sup>, postoperatorios<sup>3</sup>, trauma<sup>4</sup>, y sepsis<sup>5</sup>.

Ya es ampliamente conocido que los cambios metabólicos inducidos por lesiones e infecciones, genéricamente denominados “respuesta metabólica al estrés”<sup>6</sup>, se caracterizan por hiperglucemia, resistencia insulínica e intolerancia a la glucosa. Hasta hace algunos años se consideraba que esta HG asociada con enfermedad, lesión y/o infección, denominada “HG de estrés”, era beneficiosa para los órganos y los tejidos gluco-consumidores insulínos dependientes de los pacientes críticos<sup>7</sup>, pero este concepto en la actualidad está en plena revisión y estudio.

La definición de HG durante el curso de una enfermedad severa ha cambiado mucho en los últimos tiempos. La mayoría de los investigadores aceptan para definirla, valores de glucemia mayores 126 mg/dl.<sup>8-10</sup> Van den Berghe<sup>5, 11</sup> por su parte, utiliza criterios más estrictos proponiendo cifras superiores a 110 mg/dl.

Existen estudios que han demostrado que la HG tiene valor predictivo en determinadas condiciones: síndrome coronario agudo<sup>1</sup>, accidente cerebrovascular<sup>2</sup>, postoperatorio<sup>3</sup> y trauma<sup>4</sup>, pero no hay evidencia suficiente al respecto, para la totalidad de la población que es admitida en una UTI polivalente.

Este trabajo fue planteado con el propósito de determinar el valor pronóstico de la HG de ingreso en pacientes críticos.

## PACIENTES Y METODO

### Tipo de Estudio

Retrospectivo, observacional, con un alcance correlacional, diseñado para determinar el valor pronóstico de la HG de ingreso en pacientes críticos.

### Población y Muestra

En el período comprendido entre el 1 de Abril de 2006 y el 31 de Marzo de 2007, ingresaron a la UTI del Hospital Escuela “Eva Perón”, 502 pacientes. Se incluyeron en este estudio, 473 pacientes de ambos sexos, con edad  $\geq 18$  años y que permanecieron internados al menos 24 horas.

### Variables en Estudio

Las variables analizadas y sus respectivas alternativas de respuesta fueron las siguientes:

- Edad (en años).
- Sexo.
- Patología de ingreso:
  - Cardiovascular.
  - Infecciosa.

- Respiratoria.
- Neurológica.
- Postoperatoria.
- Trauma.
- Digestiva.
- Shock-sepsis-falla orgánica múltiple.
- Toxicológica.
- Obstétrica.
- Medio interno
- Urológica.
- No definida.
- Tiempo de internación en días.
- Evolución:
  - Favorable.
  - Muerte.
- APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*).
- Glucemia al ingreso.
- Proteína C reactiva (PCR) al ingreso.

Para la determinación de glucemia se utilizó un analizador automatizado multiparamétrico Hitachi-911. Se realizó una prueba enzimática colorimétrica, por medio de la glucosa oxidasa (Roche® Diagnostics GMBH). Las mediciones se expresaron en mg/dl (valor de referencia: 70-110 mg/dl).

Para la determinación de PCR se utilizó un método inmunoturbidimétrico potenciado en partículas (Roche Diagnostics GMBH®). Para dicho examen se separaron 5 ml de sangre de la extraída para los estudios bioquímicos de rutina en un tubo con ácido etilendiaminotetraacético tripotásico como anticoagulante, posteriormente se centrifugó a 2.500 rpm durante 5 minutos. Las mediciones se expresaron en mg/dl (valor de referencia fue <0,5 mg/dl).

### **Análisis de la Información**

Las variables cuantitativas continuas se expresaron como promedio  $\pm$  desvío estándar (DE), o como mediana y rango. Para la comparación de estas variables se utilizaron las pruebas t-Student o u-Mann Whitney; para las comparaciones múltiples se utilizaron las pruebas de análisis de variancia (ANOVA) o Kruskal-Wallis, según correspondiera. La asociación entre variables cuantitativas se analizó mediante el cálculo del coeficiente de correlación de Spearman.

Las variables categóricas se expresaron como frecuencias y porcentajes. Para las comparaciones de proporciones se aplicó la prueba chi-cuadrado ( $\chi^2$ ) o Fisher, según correspondiera.

Para determinar el nivel de glucemia al ingreso a la UTI como prueba diagnóstica para predecir mortalidad se calcularon las áreas bajo la curva ROC para distintos puntos de corte (ver en Anexos, descripción de Curvas ROC).

En esos mismos puntos de corte se estimó la magnitud del riesgo de muerte mediante el cálculo de odds ratio (OR) con su respectivo intervalo de confianza del 95% (IC 95%).

Conocido el valor de glucemia crítico, se analizó la asociación con la muerte estratificando, tanto por valor de PCR como por patologías de ingreso, con la estimación del OR Mantel Häenszel.

En todos los casos se consideraron resultados estadísticamente significativos las pruebas con valores de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

### Características de los Pacientes

Fueron incluidos en el estudio 473 pacientes, de los cuales 187 eran mujeres (39,5%) y 286 varones (60,5%). La edad promedio fue de 53,7 ( $\pm 0,8$ ) años; mediana: 58 años, rango: 18-98 años.

La procedencia de los pacientes que ingresaron a la UTI fue: Guardia 35,1%, otros hospitales públicos 23,9%, Cirugía 19%, Clínica Médica 16,5%, Traumatología 3,2% y Obstetricia 2,3%.

Los pacientes permanecieron internados en promedio 5,1 ( $\pm 0,3$ ) días (mediana: 3 días, rango: 1 a 74 días); el 80% permaneció hospitalizado entre 1 y 7 días y sólo el 20% por más de una semana. La permanencia estuvo condicionada por la patología de ingreso (tabla 1).

El APACHE II al ingreso fue levemente superior en las mujeres que en los hombres; medianas: 15 (0-57) y 12 (0-60), respectivamente,  $p = 0,04$  de la prueba de Mann-Whitney.

El nivel medio de PCR al ingreso fue de 9,66 ( $\pm 0,6$ ) mg/dl (mediana: 4, rango: 0-61 mg/dl); en 71 pacientes (15%) los valores fueron  $< 0,5$  mg/dl; con una distribución similar en ambos sexos ( $p > 0,05$  de la prueba de Mann-Whitney).

Se encontró una asociación significativamente positiva entre los valores del puntaje APACHE II y los niveles de PCR; coeficiente de correlación de Spearman,  $r = 0,18$  (0,09-0,27).

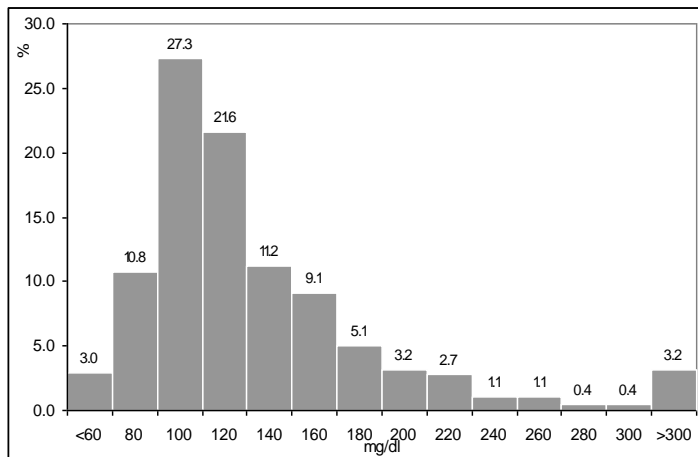
Patología	n (%)	Días de internación
Cardiovascular	112 (23,7)	3,13 ( $\pm 0,2$ )
Postoperatoria	93 (19,7)	3,74 ( $\pm 0,5$ )
Respiratoria	57 (12,1)	7,32 ( $\pm 1,5$ )
Neurológica	48 (10,1)	7,15 ( $\pm 1,6$ )
Shock-Sepsis-FOM*	37 (7,8)	4,92 ( $\pm 0,7$ )
Infeciosa	32 (6,8)	8,75 ( $\pm 1,8$ )
Traumatológica	32 (6,8)	7,63 ( $\pm 1,8$ )
Digestiva	23 (4,9)	5,39 ( $\pm 1,6$ )
Toxicológica	8 (1,7)	2,50 ( $\pm 0,5$ )
Obstétrica	8 (1,7)	2,00 ( $\pm 0,3$ )
Medio Interno	6 (1,3)	4,50 ( $\pm 1,1$ )
Urológica	3 (0,6)	4,33 ( $\pm 0,7$ )
Endocrinológica	3 (0,6)	4,67 ( $\pm 2,7$ )
No definida	11 (2,3)	2,00 ( $\pm 0,4$ )

\* FOM: Falla orgánica múltiple.

**Tabla 1.** Motivo de ingreso a la UTI de los pacientes seleccionados.

### Glucemia al Ingreso

El promedio de glucemia al ingreso a la UTI fue de 126,1 ( $\pm 3,0$ ) mg/dl. El 26,2% tuvo niveles  $\geq 140$  mg/dl (figura 1).



**Figura 1.** Glucemia de ingreso a la UTI.

Los valores medios de glucosa fueron similares entre los sexos ( $p = \text{NS}$  de la prueba t-Student). Los valores de APACHE II y los de PCR no se asociaron a los valores de glucosa al ingreso a la UTI, coeficiente de correlación de Spearman  $r = 0,033$  (-0,06-0,12) y  $r = -0,091$  (-0,18-0,00), respectivamente.

Los valores de mediana de glucemia al ingreso a la UTI fueron similares para todas las patologías consideradas ( $p = \text{NS}$  de la prueba de Kruskal-Wallis). Se ordenaron las patologías de acuerdo al valor de la mediana, distinguiendo a las de origen endócrino y toxicológico con mayor valor de mediana de glucemia (tabla 2).

Patología	n (%)	Glucemia al ingreso (mg/dl)
		Media $\pm$ DE Mediana (rango)
Endocrinológica	3 (0,6)	162,0 ( $\pm 33,1$ ) 179 (98 – 209)
Toxicológica	8 (1,7)	156,6 $\pm$ 24,9 155 (70 – 260)
Traumatológica	32 (6,8)	162,6 $\pm$ 17,9 127 (45 – 479)
Neurológica	48 (10,1)	133,9 $\pm$ 8,8 112,5 (60 – 324)

Digestiva	23 (4,9)	113,8 ± 9,3 109 (55 – 250)
Postoperatoria	93 (19,7)	123,3 ± 6,9 107 (36 – 545)
Shock-Sepsis-FOM	37 (7,8)	112,1 ± 6,3 107 (35 – 217)
Infecciosa	32 (6,8)	121,4 ± 11,2 106,5 (48 – 359)
Respiratoria	57 (12,1)	118,6 ± 6,6 106 (35 – 303)
Cardiovascular	112 (23,7)	125,9 ± 6,8 103,5 (56 – 570)
Obstétrica	8 (1,7)	115,4 ± 16,8 97 (79 – 215)
Medio Interno	6 (1,3)	99,5 ± 8,1 97 (80 – 137)
Urológica	3 (0,6)	126,3 ± 60,9 80 (80 – 219)
No definida	11 (2,3)	124,7 ± 13,1 125 (40- 178)

\* FOM: Falla orgánica múltiple.

Tabla 2. Nivel de glucemia al ingreso a UTI por patología.

### Glucemia y Mortalidad

Las características de los pacientes según su evolución se detallan en la tabla 3. La tasa de mortalidad global de esta serie fue del 24,5%.

	Muertos n 116 (25%)	Vivos n 357 (75%)	p
Edad (años)	58,6 (±10,8)	52,1 ± 0,0	0,001**
Sexo masculino	65 (56)	221 (61)	NS***
Internación (días)	6,9 (± 0,9)	4,5 (± 0,3)	0,01*
APACHE II (puntos)	25 (±0,9)	12,2 (±0,5)	~ 0**
PCR (mg/dl)	13,0 (±1,2)	8,4 (±0,6)	0,0001*
Glucosa al ingreso (mg/dl)	134,5 (±6,8)	123,3 (±3,3)	NS*

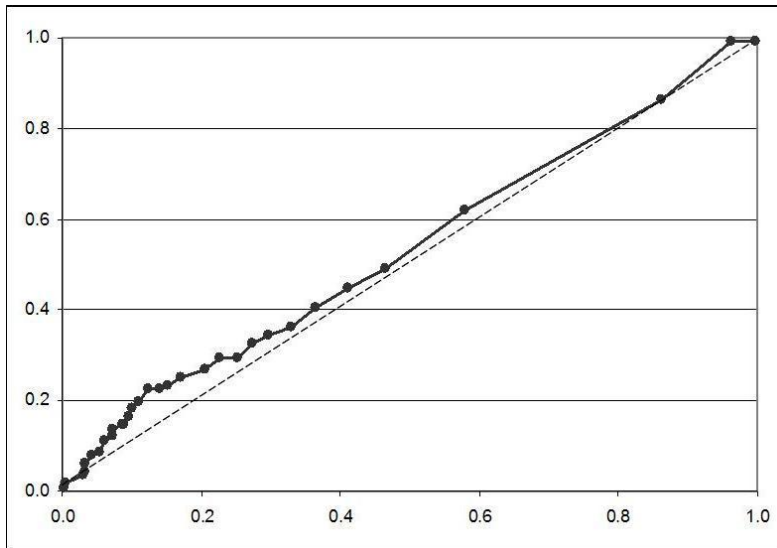
\*Comparación de medianas, prueba de Mann-Whitney

\*\* Comparación de promedios, prueba t-Student

\*\*\* Comparación de proporciones, prueba  $\chi^2$ .

Tabla 3. Características de los pacientes y su evolución.

Los pacientes que fallecieron fueron significativamente mayores, tuvieron más días de internación, mayor valor de APACHE II y de PCR al ingreso, que los pacientes supervivientes. Con el propósito de determinar el valor pronóstico de la hiperglucemia de ingreso en pacientes críticos, se calculó el área bajo la curva ROC, que fue de 0,534 (IC 95%: 0,512-0,5564), levemente superior a 0,50 (figura 2).



**Figura 2.** Capacidad operativa de la glucemia al ingreso a UTI para predecir mortalidad.

Los niveles medios de glucosa al ingreso fueron similares entre los que fallecieron y los que no (diferencias numéricas sin significancia estadística); pero se observó que los valores de glucosa  $\geq 180$  mg/ml fueron más frecuentes en los que fallecieron que en los que sobrevivieron (figura 3). Efectivamente, valores de glucemia superiores a 165 mg/dl se encontraron significativamente asociados a la muerte del paciente (tabla 4).



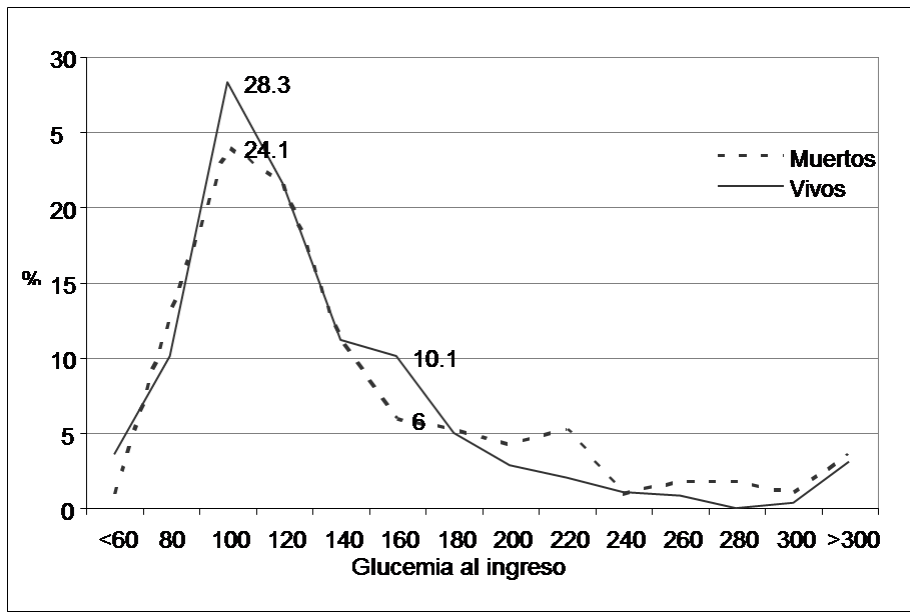


Figura 3. Valor de glucosa al ingreso de los pacientes que fallecieron y los que no.

Glucemia al ingreso a UTI	Sensibilidad Especificidad	Odds Ratio (IC. 95%)
>160 mg/dl	S = 27/116 E = 303/357	OR = 1,7 (0,97 – 1,96)
>165 mg/dl	S = 26/116 E = 307/357	OR = 1,8 (1,00 – 3,12)
>170 mg/dl	S = 26/116 E = 313/357	OR = 2,1 (1,15 – 3,66)
>175 mg/dl	S = 23/116 E = 318/357	OR = 2,0 (1,10 – 3,70)
>180 mg/dl	S = 21/116 E = 321/357	OR = 2,0 (1,05 – 3,69)

OR: odds ratio (intervalo de confianza del 95%).

Tabla 4. Capacidad operativa del nivel de glucemia al ingreso a UTI para identificar un desenlace de mortalidad.

Sin embargo, el resto de las variables no mostraron diferencias estadísticamente significativas en pacientes con niveles de glucemia mayores y menores de 165 mg/ml. (tabla 5).

	<b>Glucemia ≤165 mg/dl. n = 397 (83,9%)</b>	<b>Glucemia &gt;165 mg/dl. n = 76 (16,1%)</b>	<b>p</b>
Edad (años)			
Media (± DE)	53,9 (± 0,9)	52,8 (± 2,1)	NS**
Mediana (rango)	58 (14 – 98)	56 (16 – 95)	
Sexo			
Femenino / Masculino	152 / 245	35 / 41	NS***
Internación (días)			
Media (± DE)	5,2 (± 0,4)	4,5 (± 0,5)	NS*
Mediana (rango)	3 (0 – 74)	(0 – 20)	
APACHE II			
Media (± DE)	15,13 (± 0,5)	16,55 (± 1,2)	NS*
Mediana (rango)	12 (0 – 60)	17 (0 – 57)	
PCR (mg/dl)			
Media (± DE)	10,1 (± 0,7)	6,7 (± 0,9)	NS*
Mediana (rango)	4,0 (0 – 61)	28 (0 – 37)	
<b>Evolución</b>			
<b>Muertos / Vivos</b>	<b>90 / 307</b>	<b>26 / 50</b>	<b>0,05***</b>

\* Comparación de medianas, prueba de Mann-Whitney

\*\* Comparación de promedios, prueba t-Student

\*\*\* Comparación de proporciones, prueba  $\chi^2$ .

**Tabla 5.** Características de los pacientes según el nivel de glucemia asociado a muerte en la UTI.

La medición de PCR, estratificada en valores <1, 1-10 y >10 mg/dl tampoco mostró asociación con dosajes de glucemia ≤ y >165 mg/dl (diferencias sin significación estadística).

La tabla 6 muestra la proporción de pacientes fallecidos estratificando por patología, considerando el valor de glucemia recientemente determinado como punto de corte. La hiperglucemia al ingreso estuvo asociada significativamente con la muerte del paciente que ingresó a la UTI por patologías respiratoria o neurológica, fundamentalmente; OR Mantel-Haënszel: 2,41 (1,29 – 4,49) (tabla 6).

<b>Patología</b>	<b>n</b>	<b>Muerte (%)</b>	<b>Glucemia ≤165 mg/dl</b>	<b>Glucemia &gt;165 mg/dl</b>	<b>P</b>
Cardiovascular	112	16 (14,3)	13/93	3/19	NS
Postoperatoria	93	9 (9,7)	8/84	1/9	NS
<b>Respiratoria</b>	<b>57</b>	<b>25 (43,9)</b>	<b>19/50</b>	<b>6/7</b>	<b>0,04</b>
<b>Neurológica</b>	<b>48</b>	<b>18 (37,5)</b>	<b>10/36</b>	<b>8/12</b>	<b>0,04</b>
Shock-Sepsis-FOM	37	23 (62,2)	20/33	3/4	NS
Infecciosa	9	32 (35,6)	7/29	2/3	NS
Traumatológica	32	3 (9,4)	2/22	1/10	NS
Digestiva	23	4 (17,4)	4/21	0/2	NS

Toxicológica	11	2 (18,2)	2/8	0/3	NS
Obstétrica	8	0 (0,0)	0/5	0/3	NS
Medio Interno	8	0 (0,0)	0/7	0/1	NS
Urológica	6	4 (66,7)	4/6	0/0	NS
Endocrinológica	3	2 (66,7)	1/2	1/1	NS
No definida	3	1 (33,3)	0/1	1/2	NS
<b>Total</b>	<b>473</b>	<b>116</b>	<b>90/397</b>	<b>26/76</b>	<b>0,05</b>

Tabla 6. Asociación de muerte e hiperglucemia según patología de ingreso a UTI

## DISCUSION

La diabetes mellitus es una enfermedad frecuente y de costos elevados para el sistema de salud, con una prevalencia creciente en nuestro medio. La HG es común dentro de los pacientes internados en UTI, con y sin diagnóstico previo de diabetes mellitus. Las causas posibles incluyen al estrés metabólico relacionado a la propia enfermedad crítica, la nutrición parenteral y la farmacoterapia. En diferentes trabajos publicados, la HG se asocia con distintas complicaciones durante la internación como mayor riesgo de infección nosocomial postoperatoria<sup>12, 13</sup>, necesidad de admisión a UTI<sup>14</sup>, duración de estadía hospitalaria<sup>15</sup>, porcentaje de mortalidad<sup>16-18</sup>, al igual que los costos<sup>3, 19</sup>.

Numerosos estudios durante la última década intentaron relacionar la HG de ingreso a la UTI<sup>16, 20-30</sup> con el subsecuente riesgo de mortalidad. La evidencia es clara para la población de pacientes con infarto de miocardio<sup>1</sup>, accidente cerebro vascular<sup>2</sup>, postoperatorio<sup>3</sup>, y politraumatismo<sup>4</sup>.

El efecto observado parece ser independiente al diagnóstico previo de diabetes mellitus; más aún, algunos investigadores sugieren que la mortalidad podría ser mayor dentro de los pacientes con HG sin diagnóstico previo de diabetes comparado con los diabéticos conocidos.

Puntualmente, dentro de los pacientes con infarto agudo de miocardio, la HG se asoció con incremento del riesgo de mortalidad, insuficiencia cardíaca congestiva y shock cardiogénico en pacientes con y sin diagnóstico previo de diabetes<sup>2, 31-33</sup>. De forma similar, la HG durante la fase aguda de un accidente cerebro vascular, fue sugerida como un predictor independiente de mal pronóstico, en términos tanto de mortalidad como de discapacidad residual<sup>34-37</sup>.

Resultados similares publicaron Castellanos y cols<sup>38</sup>, dentro de los pacientes internados por neumonía, donde la HG se comporta como un predictor independiente de eventos adversos, Messadi y cols<sup>39</sup>, dentro de los pacientes internados por quemaduras y Zerr<sup>40</sup> y cols en postoperatorio. En contraposición, el estudio de Ishihara y cols<sup>41</sup> no encontró diferencias significativas en los porcentajes de mortalidad a los 30 días dentro de los pacientes con coronariopatía e HG de ingreso, al igual que Kosiborod<sup>42</sup> en los pacientes con insuficiencia cardíaca. En un metaanálisis, Whitcomb y cols<sup>43</sup> demostraron que la asociación entre HG de ingreso y la mortalidad intrahospitalaria, no presenta una distribución uniforme. La misma se presenta como un factor de riesgo independiente para mortalidad, sólo en pacientes diabéticos en las unidades cardíacas o neurointensivas.

En nuestro estudio, a diferencia de los trabajos los anteriores, se incluyó la totalidad de los pacientes ingresados a la UTI.

La edad promedio de nuestros pacientes fue 53,7 años, la cual es mucho menor que lo comunicado previamente en otros estudios, aproximadamente 60 años en pacientes admitidos a unidades de cuidados críticos quirúrgicos o coronarios. Dada nuestra población más joven, las complicaciones vasculares en territorios críticos (ej. cerebral, cardíaco, renal) pueden no haberse manifestado completamente, lo cual podría explicar las diferencias observadas con estudios que incluyeron poblaciones de edad más avanzada, con diferentes problemas relacionados a la UTI (infarto de miocardio, accidente cerebro vascular, etc)<sup>44-48</sup>.

El promedio de internación de la población estudiada fue de 5,1 días. El tiempo de estadía estuvo relacionado con la patología, pero no con los valores de glucemia de ingreso.

El promedio general de glucemia de ingreso fue de 126,1 mg/dl, presentando el 26,2% de los pacientes internados niveles superiores a 140 mg/dl. Estos valores incluyen un número elevado de pacientes previamente diabéticos sumado a los que presentaron HG de estrés.

Según Umpierrez<sup>18</sup>, la HG de estrés se define como una glucemia transitoria superior a 200 mg/dl, durante el curso agudo de una enfermedad crítica. Generalmente la magnitud de la respuesta al estrés es proporcional al daño tisular.

A pesar de que la fisiopatología subyacente al desarrollo de la HG de estrés no está completamente aclarada, distintos mecanismos potenciales fueron propuestos. Los mismos incluyen una mayor disponibilidad de sustrato en la forma de lactato<sup>30, 49, 50</sup>, incremento de la gluconeogenesis y disminución de la glucogenolisis debido a un incremento de la secreción de hormonas contrareguladoras (catecolaminas, cortisol y glucagón)<sup>51,52</sup> y un incremento en la resistencia periférica a la insulina<sup>53-55</sup>.

Si bien dichos pacientes presentan una elevada morbi-mortalidad relacionada a su patología de base precipitante del estrés, la HG por sí misma podría contribuir, generando un estado tóxico celular<sup>56-58</sup>, causando deshidratación intra y extracelular<sup>59</sup>, induciendo anormalidades electrolíticas y deprimiendo la función inmune<sup>60</sup>.

Nuestro trabajo no toma en consideración el efecto que produciría el tratamiento de la HG, en la reducción de la morbi-mortalidad dentro de los pacientes con HG, con o sin historia previa de diabetes. En los últimos años, el grupo de Van den Berghe presentó múltiples estudios, sobre el tratamiento intensivo con insulina en pacientes críticos, con resultados discordantes<sup>11, 61-64</sup>.

En nuestro estudio, los niveles de glucemia no mostraron diferencias entre los sexos ni entre las distintas patologías de ingreso. Tampoco encontramos correlación entre el nivel de glucemia al ingreso a la UTI, el puntaje de APACHE II y los niveles de PCR. La mortalidad de nuestra población fue del 24,5%, presentando los pacientes fallecidos mayor edad, tiempo de internación, puntaje de APACHE II y nivel de PCR.

Dado que la HG es una respuesta al estrés, y que se la ha asociado con la respuesta inflamatoria sistémica, esta asociación puede representar la relación existente entre mortalidad y mayor severidad de la injuria, siendo que otras variables como la edad y el sexo también podrían influir en esta respuesta<sup>65</sup>.

El diseño retrospectivo no nos permitió realizar conclusiones acerca de si la HG fue una causa de incremento de la mortalidad o, en cambio, un marcador de incremento del riesgo de mortalidad.

Una de las cuestiones críticas en este terreno es, si la HG es meramente un marcador de estrés y severidad de la enfermedad o un mediador directo de mal pronóstico clínico. Si la HG fuese un simple marcador de severidad en las enfermedades agudas, uno podría esperar la asociación

entre HG y eventos adversos con una distribución relativamente uniforme dentro de las distintas patologías. En nuestro estudio, a pesar de que la HG superior a 165 mg/dl se asoció significativamente con peor pronóstico en patologías neurológicas y respiratorias, esta asociación no permite predecir mortalidad en la totalidad de la población estudiada. Esta falta de uniformidad de la HG, como un factor de riesgo dentro de las diferentes patologías sugiere, al menos indirectamente, que la misma podría ser más que un simple marcador de severidad de enfermedad.

Los resultados de nuestro estudio requieren ser interpretados en el contexto de ciertas limitaciones. Nuestro análisis se restringe exclusivamente a los valores de glucemia de ingreso. Dado que no pudimos determinar cuantos pacientes con HG de ingreso continuaron con HG persistente durante la internación, la relación entre estos últimos y valores pronósticos en UTI, no puede ser aclarada. Tampoco incluimos la intensidad de la terapia con insulina y sus potenciales efectos en los resultados de nuestra cohorte.

En este estudio; el análisis multivariado incluyendo edad, sexo, días de internación, puntaje de APACHE II y PCR, demostró que el valor de glucosa mayor a 165 mg/dl tuvo asociación independiente y significativa con la muerte.

El dato sobresaliente de nuestro estudio fue que la glucemia superior a 165 mg/dl al ingreso a la UTI se asoció con un incremento de la mortalidad en la población de pacientes críticos internados por causas neurológicas y respiratorias.

Si bien el mecanismo preciso por el cual la HG se asocia con aumento de la mortalidad es desconocido, nuestros datos confirman que esta asociación está presente y es independiente de las características demográficas u otras complicaciones asociadas.

En el análisis de los resultados, dentro de los pacientes internados por patologías neurológicas y respiratorias, encontramos posibles explicaciones que justificarían las diferencias halladas en estas subpoblaciones de pacientes.

Las causas respiratorias incluyeron a los pacientes internados por neumopatías infecciosas y con exacerbación de una enfermedad obstructiva crónica (EPOC). La diabetes mellitus al igual que la HG aguda son comunes dentro de los pacientes con EPOC. En la población general, los pacientes con EPOC tienen un 1.8% de riesgo incrementado de desarrollar diabetes en comparación con aquellos sin enfermedad pulmonar<sup>66, 67</sup>. En distintos estudios se encontró el diagnóstico previo de diabetes en el 14-15% de los enfermos admitidos a un hospital por exacerbación aguda de la EPOC<sup>68, 69</sup>. El tratamiento con glucocorticoides también se asoció con un incremento del riesgo de desarrollar HG. Los pacientes diabéticos con exacerbación aguda de una EPOC tratados con insulina presentan mayor tiempo de internación y más frecuente aislamiento de bacterias Gram negativas en el esputo que los no diabéticos<sup>70</sup>. La HG de ingreso predice fallas en el uso de la ventilación no invasiva y complicaciones infecciosas en pacientes admitidos a la UTI con insuficiencia respiratoria aguda por exacerbación aguda de EPOC<sup>71</sup>.

La elevación de las concentraciones plasmáticas de glucemia en la exacerbación de la EPOC, puede simplemente comportarse como un marcador de mayor severidad de la enfermedad, lo cual resultaría en resultados clínicos adversos<sup>70</sup>. El incremento de la glucemia también se produce tras la administración de corticoides, por lo que la HG podría reflejar la administración de esteroides a dosis más elevadas o por períodos más prolongados en personas más graves, las cuales tendrían peor pronóstico clínico de base.

La HG también podría causar eventos adversos en los pacientes con EPOC, predisponiendo al desarrollo de infecciones a través de efectos locales o sistémicos en la inmunidad del huésped o al sobrecrecimiento bacteriano. Las alteraciones sistémicas en la inmunidad de las personas con diabetes están bien documentadas e incluyen la disminución en la quimiotaxis y fagocitosis de neutrófilos y macrófagos, además de la alteración en la respuesta de citoquinas y complemento a la infección<sup>72</sup>.

Recientemente se encontró que las concentraciones de glucosa en las secreciones aéreas normalmente son extremadamente bajas. Sin embargo, cuando la glucemia se incrementan por sobre 120-175 mg/dl, la glucosa se torna detectable a una concentración de 20-200 mg/dl<sup>73, 74</sup>. Los pacientes intubados en la UTI, que presentan concentraciones elevadas de glucosa en las secreciones respiratorias son más propensos a presentar algunos patógenos respiratorios en los aspirados bronquiales, particularmente *Staphylococcus aureus* meticilino resistente<sup>75</sup>. La glucosa en las secreciones aéreas podría predisponer al desarrollo de infecciones respiratorias promoviendo el desarrollo bacteriano o afectando la inmunidad local.

Nuestros datos sugieren que la ocurrencia de complicaciones infecciosas respiratorias se correlacionó con los valores de glucemia de ingreso, luego de descartar posibles factores de confusión, que interfieren como marcadores pronósticos en neumopatías infecciosas.

Los pacientes con HG son propensos a la deshidratación secundaria a diuresis osmótica y presentan además una variedad de alteraciones en las funciones plaquetarias y endoteliales, retardo en la quimiotaxis, disminución de la adherencia granulocítica, alteración de la fagocitosis y reducción de la capacidad bactericida<sup>76- 81</sup>. Estas anomalías tienden a desarrollarse cuando los valores de glucemia superan los 165 mg/dl, y mejoran tras la normalización de los mismos<sup>78- 83</sup>. Sin embargo, nuestros datos fueron obtenidos de un estudio observacional, por lo que no deberían considerarse definitivos, pudiendo encontrarse explicaciones alternativas. Por ejemplo, la HG puede no ser un factor de riesgo causal, sino simplemente un factor agregado de confusión.

Con respecto a los pacientes internados por patología neurológica, lo que todavía permanece sin resolver es si la HG es sólo un epifenómeno subyacente a la severidad de un accidente cerebro vascular (ACV) o si está directamente relacionada a la isquemia del tejido cerebral. Se propuso en diferentes estudios, luego de ser ajustado por el score de severidad clínica, una relación directa entre los valores de glucemia basal y pronóstico desfavorable<sup>84-86</sup>. Existe una amplia literatura con modelos animales que intentan explicar posibles mecanismos por los cuales la HG produce un efecto deletéreo en el parénquima cerebral isquémico. Los mismos incluyen la acidosis celular causada por la glucólisis anaerobia, aumento de la producción de radicales libres, aumento de la permeabilidad de la barrera hemato-encefálica, disfunción mitocondrial, mayor flujo intracelular de calcio y edema celular<sup>87</sup>.

Sin embargo, algunas explicaciones no causales también fueron propuestas. La HG basal podría representar una respuesta aguda de estrés, secundaria a la activación del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal, causando un aumento en los niveles de cortisol y catecolaminas y, por lo tanto, ser indicativo de la severidad de la injuria cerebral subyacente. Más aún, la misma podría ser el resultado de la injuria o irritación de áreas del cerebro involucradas en la regulación de la glucemia; una teoría avalada por la asociación entre HG y ACV que involucran la ínsula<sup>88</sup>. Por último, la HG podría ser el reflejo de una diabetes mellitus previamente no diagnosticada.

Una limitación de nuestro estudio es no contar con el valor de hemoglobina glicosilada (HbA1c) al momento de la admisión en todos los pacientes y por lo tanto de un dato importante para conocer el control metabólico en los últimos meses. Debido a esto, no se puede analizar si la relación de la HG y la mortalidad es independiente del control de la glucemia a largo plazo. Hecho similar publicaron Williams<sup>3</sup> y cols. dentro de la población de pacientes estudiados con accidente cerebrovascular, por lo que no se pudo analizar en forma independiente del efecto a largo plazo producido por la diabetes mal controlada. Otro dato no evaluado, que podría actuar como un factor de confusión, es la utilización temprana de glucocorticoides, nutrición enteral y parenteral (raramente utilizada en UTI en las primeras 24 hs de internación), dado que los mismos podrían afectar los niveles de glucemia. Como tal, nuestro estudio es una revisión descriptiva de los efectos de la HG de ingreso como predictor de mortalidad hospitalaria, ajustado por distintas patologías de ingreso y no un trabajo intervencionista para evaluar los beneficios de la insulino terapia y/o el control de la glucemia en UTI. Por último, tampoco se analizó el efecto de la hipoglucemia de ingreso, dado que la distribución de la glucemia puede causar un incremento bimodal de la mortalidad.

## **CONCLUSIÓN**

La conclusión es consistente con la mayoría de otros estudios, pero nuestro trabajo permite mostrar una correlación estadísticamente significativa entre niveles elevados de glucemia y mortalidad.

Los valores de glucemia al ingreso superior a 165 mg/dl se asociaron significativamente al riesgo de morir solamente en pacientes que ingresaron por patologías neurológicas y respiratorias.

Nosotros sugerimos la realización de nuevos estudios con mayor número de pacientes para clarificar la relación entre la HG de ingreso y otras variables (duración de la internación, complicaciones, infecciones, costos, etc).

## **AGRADECIMIENTO**

A la Lic. estadística Marta Alarcón, por la ayuda en el análisis estadístico.

## **BIBLIOGRAFIA**

## **BIBLIOGRAFIA**

1. 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; 355:773–778.
2. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ* 1997; 314:1512–1515.
3. Williams L S, Rotich J, et al. Effects of admission hyperglycemia on mortality and costs in acute ischemic stroke. *Neurology* 2002; 59:67-71

4. Gerard J, Fulda, MD, et al. Admission Hyperglycemia as a Prognostic Indicator in Trauma. *J Trauma*. 2003; 55:33–38.
5. Van den Berghe G, Wouters P, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345:1359-67.
6. Krinsley JS. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc* 2003; 78:1471-8.
7. Graber AL, McDonald T. Newly identified hyperglycemia among hospitalized patients. *South Med J* 2000; 93:1070–1072.
8. Levetan CS, Passaro M, Jablonski K, Kass M, Ratner RE. Unrecognized diabetes among hospitalized patients. *Diabetes Care* 1998; 21:246–249.
9. Inzucchi SE. Management of hyperglycemia in the hospital setting. *N Engl J Med* 2006; 355:1903-11.
10. Levetan CS, Magee MF. Hospital management of diabetes. *Endocrinol Metab Clinics North Am* 2000; 29:745–770.
11. Gunst J, Van den Berghe G. Blood glucose control in the intensive care unit: benefits and risks. *Semin Dial*. 2010; 23(2):157-62.
12. Golden SH, Peart-Vigilance C, Kao WH, et al. Perioperative glycemic control and the risk of infectious complications in a cohort of adults with diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22:1408–1414.
13. Kudsk KA, Laulederkind A, Hanna MK. Most infectious complications in parenterally fed trauma patients are not due to elevated blood glucose levels. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2001; 25:174–179.
14. McCowen KC, Malhotra A, Bistrain BR. Stress-induced hyperglycemia. *Crit Care Clin* 2001; 17:107-124.
15. McAlister FA, Majumdar SR, Blitz S, Rowe BH, Romney J, Marrie TJ: The relation between hyperglycemia and outcomes in 2,471 patients admitted to the hospital with community-acquired pneumonia. *Diabetes Care* 2005, 28:810-818.
16. Woo J, Lam CW, Kay R, et al. The influence of hyperglycemia and diabetes mellitus on immediate and 3-month morbidity and mortality after acute stroke. *Arch Neurol* 1990; 47:1174–1177
17. Stranders I, Diamant M, Van Gelder RE, Spruijt Twisk JW, Heine I, Visser FC. Admission blood glucose level as risk indicator of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2004; 10:164(9):982–8.
18. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE: Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Met* 2002, 87:978-982.
19. Moghissi ES. Addressing hyperglycemia from hospital admission to discharge. *Curr Med Res Opin* 2010; 26:589-98.
20. Iglesias P, Polini A, Muñoz A, Dardano A, Prado F, Castiglioni M, Guerrero MT, Tognini S, Macías MC, Díez JJ, Monzani F. Fasting hyperglycaemia and in-hospital mortality in elderly population. *Int J Clin Pract*. 2011; 65(3):308-13.
21. Yudkin JS, Oswald GA. Hyperglycemia, diabetes and myocardial infarction. *Diabetes Med* 1987; 4:13-18.



22. Fava S, Aquilina O, Azzopardi J, Agius Muscat H, Fenech FF. The prognostic value of blood glucose in diabetic patients with acute myocardial infarction. *Diabetes Med* 1996; 13:80–83.
23. Norhammar AM, Ryden L, Malmberg K. Admission plasma glucose: independent risk factor for long-term prognosis after myocardial infarction even in nondiabetic patients. *Diabetes Care* 1999; 22:1827–1831.
24. Oswald GA, Smith CC, Betteridge DJ, Yudkin JS. Determinants and importance of stress hyperglycemia in non-diabetic patients with myocardial infarction. *Br Med J* 1986; 293:917–922.
25. Weir CJ, Murray GD, Dyker AG, Lees KR. Is hyperglycemia an independent predictor of poor outcome after acute stroke? Results from a long term follow up study. *Br Med J* 1997; 314:1303–1306.
26. Malmberg K, Ryden L, Hamsten A, Herlitz J, Waldenstrom A, Wedel H. Mortality prediction in diabetic patients with myocardial infarction: experiences from the DIGAMI study. *Cardiovasc Res* 1997; 34:248–253.
27. Gray CS, Taylor R, French JM, Alberti KG, Venables GS, James OF, Shaw DA, Cartledge NE, Bates D. The prognostic value of stress hyperglycemia and previously unrecognized diabetes in acute stroke. *Diabet Med* 1987; 4:237–240
28. Candelise L, Landi G, Orazio EN, Boccardi E. Prognostic significance of hyperglycemia in acute stroke. *Arch Neurol* 1985; 42:661–663.
29. Matchar DB, Divine GW, Heyman A, Feussner JR. The influence of hyperglycemia on outcome of cerebral infarction. *Ann Intern Med* 1992; 117:449–456.
30. Ribo M, Molina C, Montaner J, Rubiera M, Delgado-Mederos R, Arenillas JF, Quintana M, Alvarez-Sabín J. Acute hyperglycemia state is associated with lower tPA-induced recanalization rates in stroke patients. *Stroke*. 2005; 36(8):1705-9.
31. Madsen JK, Haunsoe S, Helquist S, Hommel E, Malthe I, Pedersen NT, Sengelov H, Ronnow-Jessen D, Telmer S, Parving HH. Prevalence of hyperglycemia and undiagnosed diabetes mellitus in patients with acute myocardial infarction. *Acta Med Scand* 1986; 220:329–332.
32. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart GK, Taori G, Hegarty C, Bailey M. The interaction of chronic and acute glycemia with mortality in critically ill patients with diabetes. *Crit Care Med* 2011; 39(1):105-11.
33. Godar DA, Kumar DR, Schmelzer KM, Talsness SR, Liang H, Schmelzer JR, Mazza JJ, Yale SH. The impact of serum glucose on clinical outcomes in patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *WMJ*. 2011; 110(1):14-20.
34. Jorgensen HS, Narayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Stroke in patients with diabetes. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 1994; 25:1977–1984.
35. Kiers L, Davis SM, Larkins R, Hopper J, Tress B, Rossiter SC, Carlin J, Ratnaike S. Stroke topography and outcome in relation to hyperglycemia and diabetes. *J Neurosurg Psychiatry* 1992; 55:263–270.
36. Woo E, Chan YW, Yu YL, Huang CY. Admission glucose level in relation to mortality and morbidity outcome in 252 stroke patients. *Stroke* 1988; 19:185–191.

37. Murros K, Fogelholm R, Kettunen S, Vuorela AL, Valve J. Blood glucose and glycosylated hemoglobin, and outcome of ischemic brain infarction. *J Neurol Sci* 1992; 111:59–64.
38. Castellanos M, Szerszen A, Saifan, Zigelboy I, Khoueir G, et al. Fasting hyperglycemia upon hospital admission is associated with higher pneumonia complication rates among the elderly International. *Archives of Medicine* 2010; 3:16:7682-3.
39. Messadi AA, Thabet L, Bousselmi K, Oueslati S, Ben Redjeb S. Implementation of antimicrobial resistance surveillance and antibiotic consumption in an intensive care burn department. *Tunis Med.* 2008; 86(5):486-9.
40. Zerr KJ, Furnary AP, Grunkemeier GL, Bookin S, Kahere V, Starr. Glucose control lowers the risk of wound infection in diabetics after open heart operations. *Ann Thorac Surg.* 1997; 63:356–361..
41. Ishihara M, Kagawa E, Inoue I, Kawagoe T, Shimatani Y, Kurisu S, Nakama Y, Maruhashi T, Ookawa K, Dai K, Aokage Y. Impact of admission hyperglycemia and diabetes mellitus on short- and long-term mortality after acute myocardial infarction in the coronary intervention era. *Am J Cardiol.* 2007 15; 99(12):1674-9.
42. Kosiborod M, Inzucchi SE, Krumholz HM, Xiao L, Jones PG, Fiske S, Masoudi FA, Marso SP, Spertus JA: Glucometrics in Patients Hospitalized With Acute Myocardial Infarction: Defining the Optimal Outcomes-Based Measure of Risk. *Circulation* 2008, 117:1018-1027.
43. Whitcomb BW, Pradhan EK, Pittas AG, Roghmann MC, Perencevich EN. Impact of admission hyperglycemia on hospital mortality in various intensive care unit populations. *Crit Care Med.* 2005; 33(12):2772-7.
44. Pomposelli JJ, Baxter JJ III, Babineau TJ, et al. Early postoperative glucose control predicts nosocomial infection rate in diabetic patients. *J Parenter Enteral Nutr.* 1998; 22:77–81. 8
45. Frankenfield D, Cooney RN, Smith JS, et al. Age-related differences in the metabolic response to injury. *J trauma* 2000; 48:49–56.
46. Estrada CA, Young JA, Nifong LW, et al. Outcomes and perioperative hyperglycemia in patients with or without diabetes mellitus undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2003; 75:1392–1399.
47. Krinsley JS. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc* 2003; 78:1471–1478
48. Furnary AP, Zerr KJ, Grunkemeier GL, et al. Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. *Ann Thorac Surg* 1999; 67:352–360; discussion 360–352.
49. Wass CI, Lanier WL. Glucose modulation of ischemic brain injury: review and clinical recommendations. *Mayo Clin Proc* 1996; 71:801–812.
50. Smith ML, von Hanwehr R, SiesjoBK. Changes in extra- and intracellular pH in the brain during and following ischemia in hyperglycemic and in moderately hypoglycemic rats. *J Cereb Flow Metab* 1986; 6:574–583.
51. Melamed E. Reactive hyperglycemia in patients with acute stroke. *J Neurol Sci* 1976; 29:267–275.

52. Kaukinen S, Salmi J, Marttinen A, Koivula T. Postoperative hyperglycemia: are the patients diabetic? *Exp Clin Endocrinol* 1992; 100:85–89.
53. Morgan HE, Henderson MJ, Regen DM, Park CR. Regulation of glucose uptake in muscle, I: the effects of insulin and anoxia on glucose transport and phosphorylation in the isolated perfused heart of normal rats. *J Biol Chem* 1961; 236:253–261
54. Siegel JH, Cerra FB, Coleman B, Giovannini I, Shetye M, Border JR. Physiological and metabolic correlations in human sepsis. *Surgery*. 1979; 86(2):163-93.
55. McMenemy RH. Psychological and metabolic correlation in human sepsis. *Surgery* 1979; 86:163–193.
56. Stoner HB, Little RA, Frayn KN, Elebute AE, Tresadern J, Gross E. The effect of sepsis on the oxidation of carbohydrate and fat. *Br J Surg* 1983; 70:32–35.
57. Mizok BA. Alterations in carbohydrate metabolism during stress: a review of the literature. *Am J Med* 1995; 98:75–84.
58. Rodriguez B, McNeill JH. The diabetic heart: metabolic causes for the development of a cardiomyopathy. *Cardiovasc Res* 1992; 26:913–922.
59. Rossini AA. Why control blood glucose levels. *Arch Surg* 1976; 111:229–233.
60. Bagdade JD, Root DA, Bulger RJ. Impaired leucocyte function in patients with poorly controlled diabetes. *Diabetes* 1974; 23:9–15.
61. Meyfroidt G, Ingels C, Van den Berghe G. Glycemic control in the ICU. *N Engl J Med* 2011; 31; 364(13):1280; author reply 1281.
62. Van den Berghe G, Schoonheydt K, Becx P, Bruyninckx F, Wouters PJ. Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. *Neurology*. 2005; 64: 1348–1353.
63. Van den Berghe G. How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care? *J Clin Invest*. 2004; 114:1187–95.
64. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milantsl, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med*. 2006; 354:449–61.
65. Montori VM, Bistrian BR, McMahon MM. Hyperglycemia in acutely ill patients. *JAMA* 2002; 288:2167–2169
66. Baker EH, Janaway CH, Philips BJ, Brennan AL, Baines DL, Wood DM, Jones PW. Hyperglycaemia is associated with poor outcomes in patients admitted to hospital with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2006; 61:284 – 289.
67. Rana JS, Mittleman MA, Sheikh J, et al. Chronic obstructive pulmonary disease, asthma and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2004; 27:2478–84.
68. Loukides S, Polyzogopoulos D. The effect of diabetes mellitus on the outcome of patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbated due to respiratory infections. *Respiration* 1996; 63:170–3.
69. Antonelli IR, Fuso L, De Rosa M, et al. Co-morbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997; 10:2794–800.
70. Wood-Baker RR, Gibson PG, Hannay M, et al. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (1):CD001288.

71. Moretti M, Cilione C, Tampieri A, et al. Incidence and causes of non-invasive mechanical ventilation failure after initial success. *Thorax* 2000; 55:819–25.
72. Geerlings SE, Hoepelman AI. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). *FEMS. Immunol Med Microbiol* 1999; 26:259–65.
73. Philips BJ, Meguer J-X, Redman J, et al. Factors determining the appearance of glucose in upper and lower respiratory tract secretions. *Intensive Care Med* 2003; 29:2204–10.
74. Wood DM, Brennan AL, Philips BJ, et al. Effect of hyperglycaemia on glucose concentration of airways secretions. *Clin Sci* 2004; 106:527–33.
75. Philips BJ, Redman J, Brennan AL, et al. Glucose in bronchial aspirates increases the risk of respiratory MRSA in intubated patients. *Thorax* 2005; 60:761–4.
76. Coursin DB, Murray MJ. How sweet is euglycemia in critically ill patients? *Mayo Clin Proc* 2003; 78:1460–1462
77. Davi G, Catalano I, Averna M, Notarbartolo A, Strano A, Ciabattone G, Patrono C: Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1990; 322:1769–1774.
78. Vague D, Raccach D, Juhan-Vague I: Hemobiology, vascular disease and diabetes with special reference to impaired fibrinolysis. *Metabolism* 1992; 41 (Suppl.):2– 6.
79. Oliver MF, Opie LH: Effects of glucose and fatty acids on myocardial ischaemia and arrhythmias. *Lancet* 1994; 343:155–158.
80. Williams SB, Goldfine AB, Timimi FK, Ting HH, Roddy MA, Simonson DC, Creager MA: Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo. *Circulation* 1998; 97: 1695–1701.
81. McMahon MM, Bistrian BR: Host defences and susceptibility to infection in patients with diabetes mellitus. *Infect Dis Clin North Am* 1995; 9:1–9.
82. MacRury SM, Gemmell CG, Paterson KR, MacCuish AC: Changes in phagocytic function with glycaemic control in diabetic patients. *J Clin Pathol* 1989; 42:1143– 1147.
83. Drachman RH, Root RK, Wood WB: Studies on the effect of experimental nonketotic diabetes mellitus on antibacterial defence. I. Demonstration of a defect in phagocytosis. *J Exp Med* 1966; 124:227–240.
84. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein H: Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 2001; 32:2426–2432.
85. Bruno A, Levine SR, Frankel MR, Brott TG, Lin Y, Tilley BC, Lyden PD, Broderick JP, Kwiatkowski TG, Fineberg S: Admission glucose level and clinical outcomes in the NINDS rt-PA Stroke Trial. *Neurology* 2002; 59:669–674.
86. Uyttenboogaart M, Koch MW, Stewart RE, Vroomen PC, Luijckx GJ, Keyser JD: Moderate hyperglycaemia is associated with favourable outcome in acute lacunar stroke. *Brain* 2007; 130:1626–1630.
87. Dietrich WD, Alonso O, Busto R: Moderate hyperglycemia worsens acute blood-brain barrier injury after forebrain ischemia in rats. *Stroke* 1993; 24:111–116.
88. Allport LE, Butcher KS, Baird TA, MacGregor L, Desmond PM, Tress BM, Colman P, Davis S: Insular cortical ischemia is independently associated with acute stress hyperglycemia. *Stroke* 2004; 35: 1886–1891.