

Prediabetes como marcador de riesgo para hiperglucemia inducida por estrés en pacientes adultos críticamente enfermos

Diego de Jesús García-Gallegos,^a Eliseo Luis-López^a

Prediabetes as a risk marker for stress-induced hyperglycemia in critically ill adults

Background: It is not known if patients with prediabetes, a subgroup of non-diabetic patients that usually present hyperinsulinemia, have higher risk to present stress-induced hyperglycemia. The objective was to determine if prediabetes is a risk marker to present stress-induced hyperglycemia.

Methods: Analytic, observational, prospective cohort study of non-diabetic critically ill patients of a third level hospital. We determined plasmatic glucose and glycated hemoglobin (HbA1c) at admission to diagnose stress-induced hyperglycemia (glucose ≥ 140 mg/dL) and prediabetes (HbA1c between 5.7 and 6.4%), respectively. We examined the proportion of non-prediabetic and prediabetic patients that developed stress hyperglycemia with contingency tables and Fisher's exact test for nominal scales.

Results: Of 73 patients studied, we found a proportion of stress-induced hyperglycemia in 6.6% in those without prediabetes and 61.1% in those with prediabetes. The Fisher's exact test value was 22.46 ($p < 0.05$).

Conclusions: Prediabetes is a risk marker for stress-induced hyperglycemia in critically ill adults.

La hiperglucemia del enfermo en estado crítico, también conocida como hiperglucemia de estrés, es consecuencia de múltiples factores, entre los que se incluyen el incremento de cortisol, catecolaminas, glucagón, hormona de crecimiento, así como gluconeogénesis y glucogenólisis.¹⁻⁴ La resistencia a la insulina puede ser un factor que contribuya a esta condición, dado que se ha demostrado en más del 80% de los pacientes enfermos en estado crítico.⁵⁻⁷

Los pacientes críticos con prediabetes son un grupo interesante de estudio, ya que están en la fase intermedia entre el paciente sin disglucemia premórbida y aquellos con diabetes mellitus (DM) establecida. Usualmente tienen morbilidades relacionadas con el síndrome metabólico y que han sido estudiadas como factores que influyen en los resultados clínicos de los pacientes graves.

No existen estudios que analicen la población no diabética que se encuentra en el rango de prediabetes, la cual puede ser determinada con rangos de HbA1c, además de que se puede establecer si esta condición es un factor de riesgo para desarrollar hiperglucemia de estrés, así como su impacto en la morbilidad de los pacientes críticos. El propósito de este artículo es describir la prevalencia de prediabetes en los pacientes con enfermedad crítica y la prevalencia de hiperglucemia en esta población, y establecer si la prediabetes es un marcador de riesgo para desarrollar hiperglucemia.

Métodos

Estudio analítico, observacional, prospectivo de cohorte para investigar si la prediabetes es un marcador de riesgo para desarrollar hiperglucemia de estrés en la población de pacientes en estado crítico que ingresan a la unidad de cuidados intensivos (UCI) del Centro Médico Nacional del Bajío en León, Guanajuato. El estudio se llevó a cabo en el periodo de julio del 2015 a enero del 2016.

El objetivo principal fue determinar si la prediabetes es un marcador de riesgo para hiperglucemia de estrés en los pacientes sin DM y los objetivos específicos fueron determinar la prevalencia de prediabetes en los pacientes adultos críticamente enfermos y la incidencia de hiperglucemia de estrés en los pacientes críticamente enfermos.

Los pacientes fueron evaluados para establecer si eran candidatos para ingresar a la UCI. Si sí contaron con criterios de ingreso, se valoró si cumplían con los

Keywords	Palabras clave
Prediabetes	Prediabetes
Hyperglycemia	Hiperglucemia
Physiological stress	Estrés fisiológico
Intensive care unit	Unidad de cuidados intensivos
Critical illness	Estado crítico

Introducción: no se conoce si los pacientes con prediabetes, un subgrupo de pacientes no diabéticos que generalmente cursan con hiperinsulinemia, tienen mayor riesgo de presentar hiperglucemia inducida por estrés. El objetivo fue determinar si la prediabetes es un marcador de riesgo para presentar hiperglucemia inducida por estrés.

Métodos: estudio analítico, observacional, prospectivo de cohorte en pacientes críticos sin antecedentes de diabetes mellitus de un hospital de tercer nivel. Se determinó al ingreso la glucosa plasmática y la hemoglobina glucosilada (HbA1c) para diagnosticar hiperglucemia de estrés (glucosa ≥ 140 mg/dL) y prediabetes

(HbA1c entre 5.7 y 6.4%), respectivamente. Se examinó la proporción de pacientes sin prediabetes y prediabéticos que desarrollaron hiperglucemia de estrés con tablas de contingencia y prueba exacta de Fisher para escalas nominales.

Resultados: 73 pacientes se estudiaron y se encontró una proporción de hiperglucemia de estrés en pacientes sin prediabetes de 6.6 y 61.1% en los pacientes con prediabetes. La prueba exacta de Fisher dio 22.46 ($p < 0.05$).

Conclusión: la prediabetes es un marcador de riesgo para hiperglucemia de estrés en el paciente adulto críticamente enfermo.

Resumen

criterios para participar en el estudio. En los casos en que cumplieron con las características de inclusión, se informó al paciente y si esto no fue posible, se le notificó a un familiar directo para invitar al paciente a participar en el estudio, cuyos procedimientos y objetivos fueron debidamente informados, además de que se pidió, en caso de que estuvieran de acuerdo después de leer la carta de consentimiento informado, su firma para proceder al registro de la información.

Se documentó la siguiente información: datos demográficos, sexo, edad, circunferencia abdominal, peso, talla, índice de masa corporal (IMC), comorbilidades, fecha de ingreso a la UCI, además de criterios de gravedad (APACHE II y SOFA), así como estancia hospitalaria y mortalidad. Se clasificaron en pacientes médicos y pacientes quirúrgicos. Se documentó además si los pacientes presentaron la hiperglucemia de estrés, clasificada con base en una glucosa mayor de 140 mg/dL y prediabetes si presentaron un rango de HbA1c entre 5.7 y 6.4%.

Se registró con objetivos de identificación el número de expediente clínico y el motivo de diagnóstico de ingreso a la UCI.

La población se caracterizó por medio de estadística descriptiva. Las variables cualitativas se expresaron como mediana y rangos. Las variables cuantitativas, como la media \pm desviación estándar (DE), se emplearon si hubo una distribución normal. La comparación de las proporciones entre los grupos que desarrollaron hiperglucemia de estrés (con y sin prediabetes) se hizo por medio de la prueba de hipótesis, a partir de considerar la hipótesis alternativa *la prediabetes es un marcador de riesgo para hiperglucemia de estrés en el paciente adulto críticamente enfermo*. La comparación entre grupos se hizo con la prueba de significación estadística de acuerdo con la comparación de variables (prueba exacta de Fisher, chi cuadrada, *t* de Student o *U* de Mann-Whitney).

Los criterios de inclusión fueron: 1) hombres y

mujeres entre 18 y 65 años y 2) pacientes con patología médica, quirúrgica y traumática que ingresaron a la UCI. Los criterios de exclusión fueron: 1) pacientes con diagnóstico conocido de DM, 2) que recibieran medicamentos que modificaran sus niveles de glucemia (esteroides, soluciones glucosadas), 3) pacientes con diagnóstico de enfermedades terminales (cáncer, nefropatía crónica o falla cardiaca en estadios avanzados) y 4) que tuvieran hemorragia masiva. El criterio de eliminación fue el diagnóstico reciente de DM con HbA1c.

El tamaño de la muestra se calculó con el software de Rodríguez *et al.* (nuevo T de la muestra), con el que se utiliza la diferencia estimada de proporciones entre la frecuencia de hiperglucemia de estrés en pacientes con y sin prediabetes considerando un tamaño de muestra de 27 pacientes por grupo, y agregándole tres pacientes por grupo por las posibles pérdidas, con un total de 30 pacientes por grupo. Se consideraron además los factores de riesgo relacionados con la hiperglucemia en pacientes hospitalizados (uso de soluciones glucosadas incluidas en la nutrición parenteral, uso de vasopresores e inotrópicos, además de manejo con esteroides con efecto antiinflamatorio), pero como los pacientes se reclutaron antes de utilizar estas medidas de soporte, no se requirió agregar mayor número de pacientes a las muestras.

El análisis de las variables principales por ser dicotómicas se realizó con una tabla de contingencia. También se hizo análisis de la categorización de los dos grupos de pacientes con y sin prediabetes (edad, IMC, perímetro abdominal, APACHE II, SOFA, días de estancia en UCI y mortalidad). Se consideraron resultados estadísticamente significativos con una $p \leq 0.05$. Para el procesamiento de los datos usamos el paquete estadístico SPSS, versión 19.0.

En cuanto a la consideración ética, todos los procedimientos estuvieron de acuerdo con lo estipulado en el reglamento de la Ley General de Salud en materia

de investigación para la salud, título segundo, capítulo I, artículo 17, sección II, investigación con riesgo mayor al mínimo. Nuestros procedimientos también estuvieron en sintonía con la declaración de Helsinki de 1975 y sus enmiendas.

Resultados

Durante el periodo de estudio dentro de la UCI hubo un total de 79 pacientes que cumplieron con el criterio de escrutinio para ser incluidos, y se eliminaron un total de seis pacientes por diagnóstico no conocido de diabetes mellitus ($\text{HbA1c} \geq 6.5\%$) y de los 73 pacientes, 31 se clasificaron como prediabéticos calculando una prevalencia de prediabéticos de 39.24% de la muestra total registrada. De los 73 pacientes enlistados, se clasificaron como prediabéticos y no prediabéticos de acuerdo con su nivel de hemoglobina glucosilada, y se categorizaron según su edad, sexo, IMC, perímetro abdominal, valores de APACHE y SOFA, estancia hospitalaria y mortalidad. La incidencia de hiperglucemia de estrés fue de 39.72% en los pacientes estudiados.

Se caracterizó la población al inicio del estudio por género con una proporción de hombres en el grupo sin prediabetes de 43.6% y el grupo de prediabetes de 56.4%, con un valor de chi cuadrada de 0.372 ($p = 0.542$). La edad media del grupo sin prediabetes fue de 36.1 ± 12.7 años y del grupo con prediabetes de 43.5 ± 14 años, con un valor de T de

2.285 ($p = 0.025$). Las características antropométricas nos muestran que hubo un IMC en el grupo sin prediabetes de 25.7 ± 4.19 y en el de prediabetes de 25.5 ± 3.74 con una U de 623.5 ($p = 0.941$); asimismo, la circunferencia abdominal en los pacientes sin prediabetes fue en promedio de 90.8 ± 10.2 cm y en los que tenían prediabetes de 87.9 ± 9.6 cm, con una T de 1.5 ($p = 0.126$). La caracterización de gravedad de los pacientes sin prediabetes fue un valor de APACHE de 13 y en los prediabéticos de 12 con una T de 0.341 ($p = 0.734$). El valor de SOFA en pacientes sin prediabetes fue de 6 y en los prediabéticos, de 6, con una T de 0.4 ($p = 0.84$). La estancia hospitalaria de los pacientes sin prediabetes fue en promedio de 9.8 ± 6.9 días y con prediabetes de 8.4 ± 5.1 días, con una T de 0.123 ($p = 0.347$). La mortalidad en los pacientes no prediabéticos fue de 3 de 30 una proporción del 10% y los prediabéticos 3 de 39 con una proporción del 7%, con un valor de prueba exacta de Fisher de 0.187 ($p = 0.688$).

En el cuadro I se pueden ver las características generales de la muestra.

Se comparó la proporción de pacientes con prediabetes y sin prediabetes que desarrollaron hiperglucemia de estrés, y encontramos una proporción de hiperglucemia de estrés en pacientes sin prediabetes de 2 entre 30 pacientes con un porcentaje total de 6.6% y en los pacientes con prediabetes una proporción de 26 de 42 pacientes con un porcentaje total de 61.1%. Se realizó análisis estadístico con un valor de

Cuadro I Características generales de los pacientes ($n = 73$)

Variante	Prediabetes ($n = 42$)		Sin prediabetes ($n = 30$)		Prueba	p
	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE	Prueba		
Edad (en años)	43.5 ± 14		36.1 ± 12.7		2.285*	0.025
IMC	25.5 ± 3.74		25.7 ± 4.19		623.5†	0.941
Perímetro abdominal (en cm)	87.9 ± 9.6		90.8 ± 10.2		1.5*	0.126
Estancia hospitalaria (en días)	8.4 ± 5.1		9.8 ± 6.9		0.123*	0.347
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%		
Sexo (hombres)	31	73.8	24	80	0.372‡	0.542
Mortalidad	3	7.1	3	10	0.187§	0.688
	Puntuación		Puntuación			
APACHE II	12		13		0.341*	0.734
SOFA	6		6		0.4*	0.84

IMC = índice de masa corporal; APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (evaluación de fisiología aguda y salud crónica II); SOFA = Sequential Organ Failure Assessment (evaluación de falla orgánica funcional)

* t de Student

† U de Mann-Whitney

‡ Chi cuadrada

§ Prueba exacta de Fisher

prueba exacta de Fisher de 22.46 ($p < 0.05$). Se aceptó la hipótesis alternativa: la prediabetes es un marcador de riesgo para hiperglucemia inducida por estrés en los pacientes críticamente enfermos.

Discusión

Resultados clave

Llevamos a cabo un estudio para determinar si la prediabetes es un marcador de riesgo para desarrollar hiperglucemia de estrés en los pacientes con enfermedad crítica, en el que se obtuvo por medio de prueba de hipótesis, la aceptación de la hipótesis alternativa y significación estadística. La proporción de pacientes con hiperglucemia de estrés con prediabetes fue de 61.1% y la proporción que desarrolló hiperglucemia en no prediabéticos fue de 6.6%. Hicimos un análisis con la prueba exacta de Fisher por tamaño de muestra y obtuvimos significación estadística, con una $p < 0.05$.

Conocer el estatus metabólico del paciente por medio de la hemoglobina glucosilada nos puede orientar para saber si el paciente en estado crítico desarrollará hiperglucemia de estrés y así ser más incisivos en el escrutinio metabólico para el control de la glucosa y para evitar, de manera oportuna, las complicaciones propias de la hiperglucemia de estrés en los pacientes graves.

Otro dato importante es que evidenciamos la alta prevalencia de prediabetes en los pacientes ingresados en la UCI del Centro Médico Nacional del Bajío con un total de 39.4% de los pacientes reclutados en el estudio. De igual manera determinamos que existe una prevalencia de pacientes diabéticos no conocidos de 7.6%, mismos que fueron excluidos del estudio por su estatus diagnóstico reciente de diabetes mellitus.

Interpretación

Parecería lógico que tener la condición clínica de prediabetes representaría un grupo con mayor índice de masa corporal y perímetro abdominal; aun así, en el estudio resultaron mayores estas medidas antropométricas en los pacientes no prediabéticos, por lo que probablemente existen otros factores fuera de aquellos antropométricos que nos ayuden a predecir la presencia de prediabetes en los pacientes. Las diferencias de las medidas antropométricas entre los grupos no tuvieron significación estadística en el análisis de grupos.

De igual manera otras variables de categorización de los pacientes con y sin prediabetes, como la distribución del género, clasificaciones clínicas como

SOFA, APACHE y otros datos, como la estancia hospitalaria y la mortalidad, no mostraron diferencias estadísticas entre los grupos.

En cuanto a la categorización por edad, existe diferencia significativa entre los grupos, y los pacientes con prediabetes resultaron con mayor edad (43.5 ± 14 años) que los no prediabéticos (36.1 ± 12.7 años), con significación estadística: $t = 2.285$ ($p = 0.025$), algo esperado, ya que un factor de riesgo de incremento de resistencia a la insulina es la edad, por lo que podemos inferir que cuanta mayor edad tenga un paciente, mayor probabilidad tendrá de ser prediabético y, por lo tanto, de presentar hiperglucemia de estrés.

Existen estudios sobre el control glucémico, como el de van den Berghe⁸ y NICESUGAR,⁹ que han demostrado que evitar la hiperglucemia y la hipoglucemia es un componente importante que impacta en la morbilidad y mortalidad de los pacientes. Asimismo, existen estudios que han demostrado la importancia de los diferentes dominios del control glucémico, evitar hipoglucemias, hiperglucemias y su variabilidad.¹⁰⁻¹³

Además, existen estudios que también han determinado el impacto que tiene el control glucémico de acuerdo con el estatus metabólico del paciente antes de que entra en estado crítico, como el de Plummer *et al.*¹³ el cual demuestra que en los pacientes con diabetes descontrolada preexistente, la hiperglucemia no incrementa la mortalidad, a diferencia de aquellos pacientes sin diabetes o con diabetes pero con adecuado control metabólico.¹⁴⁻²²

Con tales hallazgos se considera que conocer el estatus metabólico previo de los pacientes nos puede llevar a tomar la decisión en torno a la intensidad del control de los niveles de glucosa, y en el paciente crítico la manera de hacer escrutinio es por medio de la HbA1c para determinar si tiene diabetes o no. Y en caso de tener diagnóstico previo y control, hay que determinar si el control glucémico previo fue adecuado. Este método de escrutinio con HbA1c ya ha sido aprobado para pacientes críticos e inclusive para aquellos con DM no diagnosticada la HbA1c al ingreso se asocia significativamente con la mortalidad.^{14, 17, 23, 24}

Incluso en la actualidad no había estudios que valoraran la población de prediabéticos basada en HbA1c en el paciente crítico, y su importancia radica en el hecho de que los prediabéticos son un grupo de pacientes que no entran en el rango de los pacientes diabéticos y, por lo tanto, presentar hiperglucemia se relaciona con un incremento de la mortalidad según los estudios ya mencionados.

Ahora sabemos por el actual estudio que la prediabetes representa un marcador de riesgo significativo para desarrollar la hiperglucemia de estrés, por lo que sería factible determinar en nuevos estudios si la hiperglucemia inducida por estrés en el paciente pre-

diabético impacta en la morbilidad de la misma forma como lo hace en los pacientes sin prediabetes.

Aunada a previos estudios, esta nueva evidencia da pauta a nuevas ideas para el uso de la HbA1c para escrutinio de la condición metabólica de los pacientes previa a su condición crítica, con el objetivo de determinar el riesgo de que presenten descontrol metabólico, además de la intensidad del tratamiento que debe llevarse, esto con el objetivo de no hacer cambios drásticos en la osmolaridad sérica.

Definitivamente, la intensidad del control de la glucosa en un paciente con hiperglucemia no debe ser la misma (pues tenía antes de su condición crítica valores de glucemia normal) que la de un paciente con prediabetes o diabetes (dado que antes de su estado de gravedad ya tenía usualmente niveles anormalmente elevados de glucosa) y menos aún en pacientes en los que los cambios de osmolaridad pueden impactar de manera importante, tal como sucede con los pacientes neurocríticos.

Limitantes y fortalezas del estudio

Uno de los hallazgos del estudio dentro de la caracterización de los grupos fue la presencia de pacientes con mayor edad en el grupo de los prediabéticos con edad media de 43.5 ± 14 años frente a los no prediabéticos con edad media de 36.1 ± 12.7 años con una t de 2.285 ($p = 0.025$). Esto se traduce en una diferencia entre los grupos estudiados y en un posible sesgo con respecto a esta variable. El motivo de esta diferencia es que cuanta mayor edad tengan los pacientes, tendrán una mayor probabilidad de tener resistencia a la insulina y por lo tanto de padecer prediabetes.

Referencias

1. McCowen KC, Malhotra A, Bistrian BR. Stress-induced hyperglycemia. Crit Care Clin. 2001 Jan;17(1): 107-24.
2. Barton RN. Neuroendocrine mobilization of body fuels after injury. Br Med Bull. 1985;41:218-25.
3. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycaemia. Lancet. 2009 May 23;373(9677):1798-807. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60553-5.
4. Van den Berghe G1, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. N Engl J Med. 2001 Nov 8;345(19):1359-67.
5. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. N Engl J Med. 2009 Mar 26;360(13):1283-97. doi: 10.1056/NEJMoa0810625.
6. Graham BB, Keniston A, Gajic O, Trillo-Alvarez CA, Medvedev S, Douglas IS. Diabetes mellitus does not adversely affect outcomes from a critical illness. Crit Care Med. 2010;38(1):16-24.
7. Kompoti M, Michalia M, Salma V, Diogou E, Lakoumenta A, Clouva-Molyvdas PM. Glycated hemoglobin at admission in the intensive care unit: Clinical implications and prognostic relevance. Journal of Critical Care. 2015;30(1):150-5.
8. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. N Engl J Med. 2006;354:449-61. doi: 10.1056/NEJMoa052521.
9. Krinsley JS, Meyfroidt G, van den Berghe G, Egi M, Bellomo R. The impact of premorbid diabetic status on the relationship between the three domains of glycemic control and mortality in critically ill patients. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2012;15: 151-60.
10. Dandona P, Chaudhuri A, Mohanty P, Ghanim H. Anti-inflammatory effects of insulin. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2007 Jul;10(4):511-7.
11. Woods ME, Yokoe T, Zou B, Romano LC, Rosa TC, Garcia-Ocana A, et al. Hyperinsulinemia predicts survival in a hyperglycemic mouse model of critical illness. Crit Care Med. 2009 Sep;37(9):2596-603. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181a9338a

Las fortalezas del estudio consistieron en la factibilidad para reclutar pacientes debido a la alta prevalencia de pacientes prediabéticos, además de la facilidad de escrutinio para determinar y clasificar la prediabetes por medio de la HbA1c, ya que este valor nos orienta para saber cuál es el valor usual de glucemia que maneja el paciente y, por lo tanto, determinar y clasificar su estatus metabólico. Determinar la glucosa de ingreso del paciente nos permite, además, evitar los factores de posibles sesgos relacionados con el tratamiento de los pacientes, como el uso de soluciones glucosadas, vasopresores o fármacos como los esteroides.

Conclusiones

La prediabetes es un marcador de riesgo para hiperglucemia de estrés en el paciente adulto críticamente enfermo.

Aún no se conoce si la hiperglucemia de estrés en este grupo de pacientes impacta en la morbilidad de la misma manera que en los pacientes sin prediabetes.

La utilidad de la HbA1c podría ir más allá de solo determinar la condición metabólica previa de los pacientes, pues también puede dar una pauta para el inicio y la intensidad del tratamiento con insulina.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

12. Wolfe RR, Martini WZ. Changes in intermediary metabolism in severe surgical illness. *World J Surg.* 2000 Jun;24(6):639-47.
13. Plummer MP, Bellomo R, Cousins CE, Annink CE, Sundararajan K, Reddi BA, et al. Dysglycaemia in the critically ill and the interaction of chronic and acute glycaemia with mortality. *Intensive Care Med.* 2014 Jul;40(7):973-80. doi: 10.1007/s00134-014-3287-7.
14. Ingels C, Debaveye Y, Milants I, Buelens E, Peeraer A, Devriendt Y, et al. Strict blood glucose control with insulin during intensive care after cardiac surgery: impact on 4-years survival, dependency on medical care, and quality-of-life. *Eur Heart J.* 2006; 27:2716-24. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/euroheartj/ehi855>
15. De la Rosa GC, Donado JH, Restrepo AH, Quintero AM, González MG, Saldarriaga NE et al. Strict glycaemic control in patients hospitalized in a mixed medical and surgical intensive care unit: a randomized clinical trial. *Crit Care.* 2008; 12(5): R120. doi: 10.1186/cc7017
16. Sun Q, Li J, Gao F. New insights into insulin: The anti-inflammatory effect and its clinical relevance. *World J Diabetes.* 2014;15;5(2):89-96. doi: 10.4239/WJD.v5.i2.89
17. Esposito K, Nappo F, Marfella R, Giugliano G, Giugliano F, Ciotola M, et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation.* 2002 Oct 15;106(16):2067-72.
18. Centers for Disease Control and Prevention. National diabetes fact sheet: national estimates and general information on diabetes and prediabetes in the United States, 2011. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2011.
19. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart GK, Hegarty C, et al. Blood glucose concentration and outcome of critical illness: the impact of diabetes. *Crit Care Med.* 2008 Aug;36(8):2249-55. doi: 10.1097/CCM.0b013e318181039a.
20. Saberi F, Heyland D, Lam M, Rapson D, Jeejeebhoy K. Prevalence, incidence, and clinical resolution of insulin resistance in critically ill patients: an observational study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2008 May-Jun;32(3):227-35. doi: 10.1177/0148607108316195.
21. Abhyankar S, Leishear K, Callaghan FM, Demner-Fushman D, McDonald CJ. Lower short and long-term mortality associated with overweight and obesity in a large cohort study of adult intensive care unit patients. *Crit Care.* 2012; 16(6): R235. doi: 10.1186/cc11903
22. Gornik I, Vujaklija-Brajković A, Gašparović V. Validation of HbA1c as a diagnostic marker for diabetes in the critically ill. *Crit Care.* 2010; 14(Suppl 1): P581. doi: 10.1186/cc8813
23. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med.* 2008 Jan 10;358(2):125-39. doi: 10.1056/NEJMoa070716.
24. Deane AB, Plummer MP, Cousins CE, Annink CE, Sundararajan, Reddi BA, et al. The Impact of Pre-morbid Glycemia On The Association Between Acute Hyperglycemia And Mortality In Critically Ill Patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189:A2525.