

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER I.A.P.

**“GLUCOSA ESTIMADA POR HEMOGLOBINA A1C COMO META DE  
GLUCEMIA EN TERAPIA INTENSIVA”.**

**T E S I S   D E   P O S G R A D O**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN: “MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO”**

**P R E S E N T A :**

**DR. RODRIGO CHAIRES GUTIÉRREZ**

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO: DR. JUVENAL FRANCO GRANILLO.**

**PROFESORES ADJUNTOS: DRA. JANET AGUIRRE SÁNCHEZ  
DR. GILBERTO CAMARENA ALEJO**

**ASESORES DE TESIS: DR. ENRIQUE MONARES ZEPEDA  
DR. MANUEL POBLANO MORALES**

**MÉXICO, D. F.**

**FEBRERO 2013**





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

---

**DR. JOSÉ HALABE CHEREM**

Jefe de la División de Educación e Investigación

The American British Cowdray Medical Center I.A.P

División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina, U.N.A.M

---

**DR. JUVENAL FRANCO GRANILLO**

Profesor Titular del Curso de Medicina del Enfermo en Estado Crítico

Jefe del Departamento de Medicina Crítica “Dr. Mario Shapiro”

The American British Cowdray Medical Center I.A.P.

División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina, U.N.A.M

---

**DRA. JANET AGUIRRE SÁNCHEZ**

Profesor adjunto del curso de Medicina del Enfermo en Estado Crítico

Subjefe del Departamento de Medicina Crítica “Dr. Mario Shapiro”

The American British Cowdray Medical Center I.A.P

División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina, U.N.A.M

---

---

**DR. GILBERTO CAMARENA ALEJO**

Profesor adjunto del curso de Medicina del Enfermo en Estado Crítico  
Subjefe del Departamento de Medicina Crítica Dr. Mario Shapiro” campus Santa Fe  
The American British Cowdray Medical Center I.A.P  
División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina, U.N.A.M

---

**DR. ENRIQUE MONARES ZEPEDA**

**Asesor de Tesis**

Médico adscrito del Departamento de Medicina Crítica “Dr. Mario Shapiro”  
The American British Cowdray Medical Center I.A.P  
División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina, U.N.A.M

---

**DR. MANUEL POBLANO MORALES**

**Asesor de Tesis**

Médico adscrito del Departamento de Medicina Crítica “Dr. Mario Shapiro”  
The American British Cowdray Medical Center I.A.P  
División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina, U.N.A.M

---

---

**DR. RODRIGO CHAIRES GUTIÉRREZ**

Médico Residente del Departamento de Medicina Crítica “Dr. Mario Shapiro”

The American British Cowdray Medical Center I.A.P

## DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

A Dios y la Virgen de Guadalupe: por tantas y tantas cosas.

A mi esposa Adriana: por estar siempre conmigo, por su apoyo incondicional y por ser mi compañera de vida. Te amo.

A mis hijos Emma Sofía y Rodrigo: por continuar siendo mi principal motor en este largo y duro camino. Por darme un motivo cada día para olvidar el cansancio. Por sonreír. Por hacerme el hombre más feliz del mundo. Los adoro. Gracias por existir.

A mis padres: por su confianza en mí, su amor y por enseñarme las cosas verdaderamente importantes de la vida. Gracias por su apoyo durante toda mi preparación. Los quiero mucho.

A mis hermanos: por ser mis amigos, por su cariño y por tantos momentos agradables vividos juntos. Los quiero mucho.

Al Dr. Enrique Monares: por ser la justa combinación de maestro y amigo. Muchas gracias por todas sus enseñanzas, por su confianza y por hacer de mí un mejor profesionalista. “Tu objetivo debe de ser tomar todo intacto bajo el cielo”.

Al Dr. Manuel Poblano: por su amistad, sus enseñanzas y por fomentar en mí el querer superarme cada día más. Muchas gracias.

A mis maestros, Doctores: Juvenal Franco, Janet Aguirre, Gilberto Camarena, Marco Montes de Oca, Magaly Arcos, Braulia Martínez, Claudia Olvera, Eduardo Etulain, Manuel Ruiz y Celso Montoya. Muchas gracias por todo el tiempo que dedicaron a mi enseñanza.

A mis compañeros residentes, Doctores: Gustavo García, Pedro Barriga, Xóchitl Sánchez, Mitzi Pomposo, Jesús Santiago, Iván Galván, Alejandro Díaz, Natalia Gómez, Juanita Ramírez, Adrián Palacios, Salvador Sánchez, Cristóbal Meneses y Cecilia Rodríguez. Gracias por compartir juntos esta inolvidable experiencia, por su paciencia y por hacer más llevaderos los momentos difíciles. Éxito.

ÍNDICE:

1. Resumen
2. Introducción
3. Marco teórico
4. Planteamiento del problema
5. Justificación
6. Objetivos
7. Hipótesis
8. Material y métodos
  - 8.1. Tipo de estudio
  - 8.2. Universo y muestra del estudio
  - 8.3. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación
  - 8.4. Procedimiento a seguir
  - 8.5. Variables
  - 8.6. Análisis estadístico
9. Aspectos éticos
10. Resultados
11. Discusión
12. Conclusiones
13. Propuesta
14. Bibliografía
15. Anexo

## 1. RESUMEN

La hiperglucemia aguda incrementa la mortalidad de los pacientes críticamente enfermos. Actualmente se recomienda mantener la glucemia entre 140 y 180 mg/dL, independientemente de si el paciente es diabético o no. Un estudio retrospectivo reciente sugiere que en pacientes con hiperglucemia preexistente, el mantener niveles menores de glucemia incrementa su mortalidad.

### OBJETIVO

Determinar si la variación en la glucosa media ponderada en el tiempo ( $Glu_{TW}$ ) en relación a la glucosa estimada ( $Glu_{EST}$ ) calculada por hemoglobina glucosilada (HbA1c) se asocia con incremento en la mortalidad en pacientes críticamente enfermos.

### MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio prospectivo, observacional y de cohorte, con pacientes admitidos a una Unidad de Terapia Intensiva (UTI) médico-quirúrgica, con estancia estimada mayor de 48 horas, medición de HbA1c al ingreso y sin factores que pudieran modificar su valor. Se determinó la  $Glu_{EST}$  de acuerdo a la fórmula:  $Glucosa = 28.7 \times HbA1c - 46.7$ . La  $Glu_{TW}$  se calculó de acuerdo a la descripción de Finney y colaboradores y posteriormente se calculó el porcentaje de variación entre  $Glu_{TW}$  y  $Glu_{EST}$ . Ya que la relación entre el porcentaje de variación y la mortalidad no fue lineal, se establecieron puntos de corte de 25 y 50% para analizar el riesgo relativo de mortalidad.

### RESULTADOS

Se admitieron 41 pacientes, 56% del género masculino, con edad promedio de  $67.17 \pm 16.7$  años, índice de masa corporal de  $26.39 \pm 5.9$  kg/m<sup>2</sup>, tasa de filtrado glomerular de  $68.03 \pm 22.6$  ml/min, puntaje de SAPS-3 de  $60.24 \pm 16.5$  puntos, 36.6% de los pacientes con diagnóstico de sepsis al ingreso, 75.6% bajo ventilación mecánica al ingreso y 26.8% con esteroides desde su ingreso. Durante su estancia, el 70.7 % recibieron aporte nutricional por la vía enteral exclusivamente. El requerimiento horario de insulina fue  $1.32 \pm 1.66$  unidades/hora. El valor promedio de HbA1c fue  $5.99 \pm 1.45\%$  y de  $Glu_{EST}$ :  $125.24 \pm 41.6$  mg/dL. Se presentaron 6 muertes (14.6%) en UTI y 11 (26.8%) a los 28 días. El porcentaje de variación entre  $Glu_{TW}$  y  $Glu_{EST}$  fue  $33.95 \pm 26.1\%$ . La variación mayor del 25% confiere una razón de momios (OR) de 1.182 (Intervalo de confianza (IC) 95%: 0.189 a 7.372, p= 1.0) y 1.778 (IC 95%: 0.391 a 8.085, p = 0.716) de muerte en UTI y a los 28 días, respectivamente. La variación mayor del 50% confiere un OR de 0.500 (IC 95%: 0.52 a 4.834, p=1.0) y 1.031 (IC 95%:



## GLUCOSA ESTIMADA POR HEMOGLOBINA A1C COMO META DE GLUCEMIA EN TERAPIA INTENSIVA

0.218 a 4.879,  $p = 1.0$ ) de muerte en UTI y a los 28 días, respectivamente. La variación negativa confiere un OR de 2.133 (IC 95%: 0.184 a 24.762,  $p = 0.54$ ) y 0.90 (IC 95%: 0.084 a 9.69,  $p = 0.93$ ) de muerte en UTI y a los 28 días, respectivamente. El uso de esteroides al ingreso confiere un OR de muerte a los 28 días significativamente mayor (OR 6.0, IC 95%: 1.304 a 27.616,  $p = 0.041$ ).

### CONCLUSIONES

En pacientes críticamente enfermos, la variación de la glucemia comparada a la glucosa estimada de acuerdo a la HbA1c al ingreso, no confiere mayor riesgo de mortalidad.

## 2. INTRODUCCION

Actualmente se puede considerar a la diabetes mellitus como una epidemia, especialmente su tipo más común: la diabetes tipo 2. La prevalencia en Estados Unidos se estima que alcanza el 8%, pero en personas mayores de 65 años probablemente sobrepase el 25%; en algunos grupos étnicos (entre ellos, los hispanoamericanos) alcanza más del 13% en comparación a los blancos norteamericanos.<sup>1</sup>

En México la prevalencia estimada de diabetes tipo 2 hasta el año 2000 alcanzaba el 7.5%, que representa poco más de 3.6 millones de adultos, siendo más frecuente en las mujeres que en los hombres. En adultos mayores de 60 años, la prevalencia alcanzó el 21.2%. Esta prevalencia se estima mucho mayor actualmente, dado el incremento en la frecuencia de obesidad y sobrepeso en nuestro país, además de que se considera que alrededor de la mitad de las personas con diabetes desconocen su condición. La incidencia estimada de diabetes en la Ciudad de México alcanza 4.62 personas/año en los pacientes previamente diagnosticados con intolerancia a la glucosa y 1.01 personas/año en aquellos con tolerancia normal.<sup>2</sup>

En los pacientes críticamente enfermos es común que se presente hiperglucemia, generalmente considerada como “hiperglucemia de estrés” y definida como una glucemia mayor de 110 mg/dL en un paciente crítico.

La fisiopatología detrás de la hiperglucemia en el paciente críticamente enfermo incluye un exceso de hormonas contra-reguladoras (glucagon, hormona de crecimiento, catecolaminas y glucocorticoides), citocinas (interleucina-1, interleucina-6, factor de necrosis tumoral alfa), lo que condiciona incremento en la resistencia a la insulina y en la gluconeogénesis. Además de estos factores endógenos, los pacientes críticos generalmente son expuestos a catecolaminas exógenas, soluciones glucosadas y nutrición enteral o parenteral.<sup>3</sup>

### 3. MARCO TEORICO

La diabetes disminuye la capacidad funcional de órganos y sistemas<sup>4</sup>, incluyendo varios mecanismos inmunes<sup>5</sup>, disfunción endotelial<sup>6,7</sup> y mitocondrial<sup>8</sup>, produciendo un estado proinflamatorio<sup>9</sup>. La hiperglucemia condiciona toxicidad aguda.<sup>4</sup> Los pacientes críticamente enfermos generalmente cursan con cierto grado de resistencia a la insulina, incluso sin tener el antecedente de diabetes.<sup>10</sup>

El impacto de la diabetes en la mortalidad de los pacientes críticos ha sido motivo recurrente de investigación, ya que es conocido que las personas diabéticas en relación a las no diabéticas se encuentran en mayor riesgo de infección y mortalidad secundaria a infecciones.<sup>11</sup>

En un estudio que incluyó más de 300,000 pacientes egresados de hospital y con seguimiento de 5 años, la mortalidad por bacteriemia fue 2.5 por 1,000 pacientes diabéticos contra 1.4 por 1,000 pacientes no diabéticos; si se considera que la incidencia de episodios de bacteriemia entre los diabéticos comparados con los no diabéticos fue de 19.4 por 1,000 contra 9.4 por 1,000, esto implica que los diabéticos tuvieron casi el doble de probabilidad de morir por bacteriemia.<sup>12</sup>

En pacientes hospitalizados y de acuerdo a un estudio de cohortes, el riesgo relativo de mortalidad atribuible a infección entre los pacientes diabéticos fue de 1.92 (intervalo de confianza [IC]:1.79 – 2.05).<sup>13</sup> En otro estudio, se encontró que el 29.2% de los pacientes que presentaron bacteriemia en la hospitalización eran diabéticos, aunque de la población total hospitalizada (22,830 pacientes) sólo el 10.4% eran diabéticos.<sup>14</sup>

Generalmente se ha considerado a la hiperglucemia de estrés como una respuesta adaptativa, pero estudios recientes han mostrado que se incrementa la mortalidad de los pacientes que la presentan. Umpierrez y colaboradores encontraron que la mortalidad entre los pacientes normoglucémicos era del 1.7%, entre los diabéticos del 3.0% y en los que presentaron nueva hiperglucemia, 16%.<sup>15</sup> Respecto a la población críticamente enferma, Rady y colaboradores encontraron en más de 7,000 pacientes que la mortalidad hospitalaria de los diabéticos fue del 6% contra el 10% en los pacientes no diabéticos que presentaron hiperglucemia.<sup>16</sup>

Un meta-análisis reciente<sup>17</sup> realizado por Siegelhaar y colaboradores, que incluyó en total 141 estudios y más de 12 millones de pacientes, no encontró asociación entre la presencia de diabetes y el riesgo de mortalidad en los pacientes críticamente enfermos en las UTI médicas o médico-quirúrgicas; en las UTI quirúrgicas, especialmente de cirugía cardíaca, la diabetes si confirió mayor riesgo de mortalidad: mortalidad en UTI: OR = 1.48 (IC: 1.04 – 2.11, p = 0.03), mortalidad

## GLUCOSA ESTIMADA POR HEMOGLOBINA A1C COMO META DE GLUCEMIA EN TERAPIA INTENSIVA

intrahospitalaria: OR = 1.59 (IC: 1.28 – 1.97,  $p < 0.0001$ ) y mortalidad a 30 días: OR = 1.62 (IC: 1.13 – 2.16,  $p = 0.009$ ).

Por todo lo anterior, se han realizado múltiples estudios tratando de determinar que nivel de glucemia es el más adecuado en los pacientes críticamente enfermos.

Uno de los primeros estudios prospectivos, controlados y aleatorizados con resultados concluyentes fue realizado por Van den Berghe y colaboradores en pacientes críticamente enfermos en una Unidad de Terapia Intensiva (UTI) quirúrgica. En este estudio<sup>10</sup> se demostró que el control estricto de la glucemia (entre 80 y 110 mg/dL) comparado al control convencional (entre 180 y 200 mg/dL) reducía la morbilidad y mortalidad, con una reducción de mortalidad intrahospitalaria de 11 a 7 % en la población total del estudio y con mayor beneficio en el subgrupo de pacientes con más de 3 días (reducción del 21 a 14%) y más de 5 días (reducción del 26 a 17 %) de tratamiento en UTI. Además, lograron demostrar una reducción significativa en las complicaciones infecciosas y de falla orgánica.

Debido a estos resultados, nuevamente Van den Berghe y colaboradores llevaron a cabo un estudio similar, pero ahora en una UTI médica. En este estudio<sup>18</sup> se separaron en forma aleatoria a 1200 pacientes en 2 grupos: uno con control estricto de la glucemia (entre 80 y 110 mg/dL) y otro con control convencional (referido como el requerimiento de insulina en caso de glucemia mayor de 215 mg/dL). En los resultados se reportó una disminución estadísticamente significativa en la morbilidad (lesión renal, duración de ventilación mecánica, tiempo de estancia en UTI y en hospital), pero no se demostró una reducción estadísticamente significativa en la mortalidad intrahospitalaria. Se reportó un incremento en la mortalidad en los pacientes del grupo de control estricto que tuvieron una estancia en UTI menor de 3 días, y una disminución en la mortalidad de los pacientes de dicho grupo pero con estancia mayor de 3 días.

Posterior a estos resultados, el grupo conocido como “The NICE-SUGAR Study Investigators” dio a conocer los resultados de su estudio<sup>19</sup>, que incluyó más de 6000 pacientes y en forma aleatorizada les asignó un control glucémico intensivo (meta glucemia entre 81 – 108 mg/dL) o convencional (glucemia de 180 mg/dL o menos). La mortalidad fue mayor en el grupo de control glucémico intensivo en comparación con el control convencional: 27.5 contra 24.9 %, OR = 1.14 (IC: 1.02 – 1.28,  $p = 0.02$ ), sin encontrar diferencias entre los pacientes quirúrgicos y los no quirúrgicos. La incidencia de hipoglucemia severa (definida como glucemia menor de 40 mg/dL) fue mayor en el grupo de control glucémico intensivo: 6.8 contra 0.5 % en el grupo convencional ( $p < 0.001$ ). No se encontraron diferencias entre los

## GLUCOSA ESTIMADA POR HEMOGLOBINA A1C COMO META DE GLUCEMIA EN TERAPIA INTENSIVA

grupos en relación a la estancia en UTI o en hospital, ni en los días de ventilación mecánica.

En base a estos resultados, los autores del estudio “NICE-SUGAR” concluyeron que la meta de glucemia de 180 mg/dL o menos resultó en menor mortalidad que la meta entre 81 – 108 mg/dL.

A pesar de esta evidencia conflictiva, la terapia intensiva con insulina fue el estándar de cuidado para los pacientes críticamente enfermos de acuerdo a la Asociación Americana de Diabetes<sup>20</sup>, la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos<sup>21</sup> y la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis.<sup>22</sup>

Posterior al impacto de los resultados del estudio “NICE-SUGAR”, Griesdale y colaboradores llevaron a cabo un meta-análisis<sup>23</sup> que incluyó 26 estudios con más de 13 mil pacientes, con el objetivo de analizar la influencia de la terapia intensiva con insulina comparado con la terapia convencional en la mortalidad y la incidencia de hipoglucemia severa en la UTI. No se encontró diferencia en el riesgo de muerte entre la terapia intensiva con insulina y la terapia convencional (riesgo relativo [RR]: 0.93, IC:0.83 – 1.04), y si mayor riesgo de hipoglucemia severa con la terapia intensiva con insulina (RR: 6.0, IC:4.5 – 8.0). Aparentemente, los pacientes en UTI quirúrgicas presentaron menor riesgo de muerte con la terapia intensiva con insulina en relación a la terapia convencional (RR: 0.63, IC: 0.44 – 0.91), no así los pacientes en UTI médicas o mixtas.

Los autores de dicho meta-análisis concluyeron que no existe evidencia para apoyar la aplicación de terapia intensiva con insulina en forma indistinta en los pacientes críticamente enfermos, sin excluir el potencial beneficio en los pacientes quirúrgicos.

Otro meta-análisis reciente de Marik y Preiser<sup>3</sup> incluyó sólo estudios controlados y aleatorizados que específicamente buscaban confirmar los beneficios de la terapia intensiva con insulina (meta de glucemia: 80 – 110 mg/dL). Además, analizó los resultados de acuerdo al tipo de nutrición que recibieron los pacientes durante su estancia en UTI. Se incluyeron 7 estudios con más de 11 mil pacientes en total y se encontró que la terapia intensiva con insulina no redujo la mortalidad a 28 días (OR: 0.95, IC: 0.87 – 1.05), la incidencia de bacteriemia (OR:1.04, IC: 0.93 – 1.17) o el requerimiento de terapia de reemplazo renal (OR:1.01, IC:0.89 – 1.13). La incidencia de hipoglucemia fue mayor con la terapia intensiva de insulina en comparación con la terapia convencional (OR:7.7, IC: 6.0 – 9.9,  $p < 0.001$ ).

En relación a la nutrición, se encontró una relación significativa entre la mortalidad a 28 días y la proporción de calorías recibidas por vía parenteral, con menor mortalidad en los pacientes bajo terapia intensiva con insulina y con mayor aporte

## GLUCOSA ESTIMADA POR HEMOGLOBINA A1C COMO META DE GLUCEMIA EN TERAPIA INTENSIVA

calórico por vía parenteral ( $p = 0.005$ ). El meta-análisis de acuerdo al tipo de nutrición recibida demostró una tendencia de la terapia intensiva con insulina a disminuir la mortalidad a 28 días en el subgrupo de pacientes que recibieron nutrición parenteral total (OR: 1.203, IC: 0.982 – 1.474,  $p = 0.074$ ) y una clara disminución en la mortalidad a 28 días a favor de la terapia convencional en los pacientes con nutrición enteral (OR: 0.899, IC: 0.811 – 0.997,  $p = 0.043$ ).

Con estos hallazgos, Marik y Preiser sugieren que la variación de la carga intravenosa de glucosa puede explicar los resultados conflictivos de los estudios previos, y que no existe evidencia para recomendar la terapia intensiva con insulina en pacientes que reciben nutrición enteral.

Tomando como base la evidencia más reciente, las recomendaciones actuales en los pacientes críticos incluyen la terapia con insulina para mantener la glucemia entre 140 – 180 mg/dL, con nivel de evidencia A; otras metas, como 110 – 140 mg/dL pueden ser apropiadas para pacientes seleccionados, mientras se consigan sin producir hipoglucemia significativa (nivel de evidencia C).<sup>24,25</sup>

Respecto al impacto de la diabetes mellitus en la relación entre glucemia y mortalidad en pacientes críticamente enfermos, Egi y colaboradores llevaron a cabo un estudio retrospectivo<sup>26</sup> en dos hospitales universitarios, utilizando el método de glucosa media ponderada en el tiempo ( $Glu_{TW}$ ) descrito por Finney y colaboradores,<sup>27</sup> que permite evitar el potencial sesgo de la distinta frecuencia de monitorización de la glucemia y la poca información respecto a la variabilidad de la glucemia cuando se utiliza la glucemia diaria promedio. Los principales resultados de este estudio fueron que los pacientes no diabéticos que mantuvieron su  $Glu_{TW}$  más elevada tuvieron más riesgo de morir en la UTI en comparación con los pacientes diabéticos que mantuvieron su  $Glu_{TW}$  en el mismo rango: OR = 1.74 (IC: 1.13 – 2.68,  $p = 0.01$ ) con  $Glu_{TW}$  entre 140 – 180 mg/dL y OR = 3.34 (IC: 1.35 – 8.23,  $p = 0.009$ ) con  $Glu_{TW}$  entre 180 – 200 mg/dL. Al realizar un análisis multivariado de regresión logística encontraron que la hiperglucemia se asoció en forma independiente con el resultado negativo en pacientes no diabéticos ( $p < 0.001$ ), no así en pacientes diabéticos. Los autores de dicho trabajo concluyeron entonces que en pacientes diabéticos críticamente enfermos, la hiperglucemia puede tener diferentes implicaciones biológicas y/o clínicas.

Dado que en las recomendaciones actuales de control glucémico<sup>24,25</sup> no se distingue entre pacientes diabéticos y no diabéticos, y basados en los resultados de su estudio previo<sup>26</sup>, Egi y colaboradores realizaron otro estudio para tratar de demostrar la hipótesis de que el control glucémico pre-existente puede alterar la asociación entre hiperglucemia aguda y el resultado clínico en los pacientes diabéticos críticamente enfermos.

En dicho estudio,<sup>28</sup> llevado a cabo en forma retrospectiva en dos UTI y con 415 pacientes diabéticos críticamente enfermos que contaban con una determinación de hemoglobina glucosilada (HbA1c) en los 3 meses previos a su ingreso y utilizando nuevamente la determinación de  $Glu_{TW}$  como se describió previamente, no se encontró diferencia significativa entre los niveles de HbA1c o la  $Glu_{TW}$  entre sobrevivientes y no sobrevivientes. Al analizar a los pacientes con HbA1c > 6.8 %, se encontró que la  $Glu_{TW}$  fue menor en los no sobrevivientes. En el análisis multivariado se encontró una interacción significativa entre el nivel de HbA1c y la  $Glu_{TW}$ , indicando que la relación entre HbA1c y mortalidad cambiaba de acuerdo a los niveles de  $Glu_{TW}$  ( $p = 0.008$ ). Así, en pacientes con HbA1c > 7 % el mantener niveles de  $Glu_{TW}$  mayores de 180 mg/dL significó menor mortalidad hospitalaria comparado con los pacientes con HbA1c < 7 %.

En base a estos resultados, los autores generaron la hipótesis de que los niveles de glucemia que pueden considerarse seguros y deseables en otros pacientes, pueden ser indeseables en pacientes diabéticos con hiperglucemia crónica; los mismos autores sugieren la necesidad de estudios prospectivos para confirmar o refutar sus resultados.

#### **4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Es la glucosa estimada por HbA1c la meta de glucemia en Terapia Intensiva?

#### **5. JUSTIFICACION**

De acuerdo a la evidencia actual, el nivel de glucemia durante la estancia en UTI, parece ser distinto según la condición del paciente previo a su ingreso.

No existen estudios prospectivos que analicen si la relación entre el nivel de HbA1c (y por lo tanto, de control glucémico previo al ingreso a UTI) y la glucemia en la estancia en UTI, efectivamente tiene implicaciones sobre la morbimortalidad.

#### **6. OBJETIVOS**

**OBJETIVO PRIMARIO:** Determinar si la variación en la  $Glu_{TW}$  en relación a la glucosa estimada ( $Glu_{EST}$ ) calculada por hemoglobina glucosilada (HbA1c) se asocia con incremento en la mortalidad en pacientes críticamente enfermos durante su estancia en UTI.

**OBJETIVOS SECUNDARIOS:** Determinar si la variación en la  $Glu_{TW}$  en relación a la glucosa estimada ( $Glu_{EST}$ ) calculada por hemoglobina glucosilada (HbA1c) se asocia con incremento en la mortalidad hospitalaria, mortalidad a 28 días o estancia en UTI, en pacientes críticamente enfermos.

## **7. HIPOTESIS**

La variación en la  $Glu_{TW}$  en relación a la  $Glu_{EST}$  produce incremento en la mortalidad en pacientes críticamente enfermos.

## **8. MATERIAL Y METODOS**

### **8.1 TIPO DE ESTUDIO**

Estudio prospectivo, observaciones y de cohorte.

### **8.2 UNIVERSO Y MUESTRA DEL ESTUDIO**

Todos los pacientes admitidos en la UTI del Centro Médico ABC Campus Observatorio en el periodo comprendido entre el primero de mayo del 2011 al 31 de enero del 2012.

### **8.3 CRITERIOS DE INCLUSION, EXCLUSION Y ELIMINACION**

Criterios de inclusión:

1. Mayores de 18 años.
2. Consentimiento informado.
3. Estancia estimada en UTI mayor de 48 horas.

Criterios de exclusión:

1. Cualquier hemoglobinopatía.
2. Hemorragia aguda como causa de ingreso a la UTI.
3. Enfermedad renal crónica estadio 5 (Filtrado glomerular menor de 15 ml/min).
4. Tratamiento con Eritropoyetina.
5. Cirrosis hepática Child-Pugh C.
6. Ausencia de bazo.

Criterios de eliminación:

1. Falta del resultado de HbA1c.



#### **8.4 PROCEDIMIENTO A SEGUIR**

Al momento del ingreso de los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, se capturaron las características basales de los pacientes y se solicitó al laboratorio clínico la determinación de HbA1c, realizada con el método de ELISA y captura de iones, con un equipo AxSYM™ de Abbott.

Los valores de glucemia, obtenidos por glucometría capilar y/o muestra de gasometría arterial, fueron registrados en la hoja de Enfermería. La frecuencia de la determinación de la glucemia fue variable, de acuerdo a la situación clínica de cada paciente y a criterio del médico a cargo del caso.

Con el resultado de HbA1c se calculó la  $Glu_{EST}$  de acuerdo a la fórmula:  $Glucosa = 28.7 \times HbA1c - 46.7$ .<sup>29</sup> La  $Glu_{TW}$  se calculó de acuerdo al método descrito por Finney y colaboradores<sup>27</sup>, en el que se registra la hora de determinación y el valor de glucosa, y se estima la glucemia media ponderada al multiplicar la glucosa por las horas transcurridas respecto a la determinación previa ( $Glucemia \times [hora B - hora A]$ ); esto se realiza para cada determinación sucesiva y al final se obtiene la sumatoria de todas las glucemias medias ponderadas en tiempo y se divide entre el número total de horas. Posteriormente se calculó el porcentaje de variación entre  $Glu_{TW}$  y  $Glu_{EST}$ .

#### **8.5 VARIABLES**

Las variables analizadas al ingreso fueron: edad, género, antecedente de diabetes, motivo de ingreso a la UTI, valor de HbA1c,  $Glu_{EST}$ , requerimiento de ventilación mecánica y puntaje de SAPS-3 (Simplified Acute Physiology Score).<sup>30</sup>

Durante su estancia se determinó:  $Glu_{TW}$ , dosis diaria de insulina, tipo de nutrición, días de estancia en la UTI, mortalidad en la UTI, días de estancia hospitalaria y mortalidad hospitalaria.

#### **8.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Para el análisis de las variables se utilizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central, expresando las variables cuantitativas como media  $\pm$  desviación estándar. Las variables cualitativas se presentan como valores absolutos y porcentajes. Para determinar la significancia estadística del comportamiento de las variables, se utilizaron la prueba de  $\chi^2$  de Pearson,  $\chi^2$  de independencia y la prueba exacta de Fisher, según el caso.

Se analizó la correlación entre la HbA1c y la  $Glu_{TW}$  con el coeficiente de correlación de Pearson.

El punto de corte primario del estudio fue la mortalidad en UTI, y los puntos de corte secundarios fueron: mortalidad hospitalaria, mortalidad a 28 días y estancia hospitalaria.

Ya que la relación entre el porcentaje de variación y la mortalidad no fue lineal, se establecieron puntos de corte de 25 y 50% para analizar el riesgo relativo de mortalidad a través de tablas de contingencia.

Los cálculos estadísticos se realizaron a través del programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) para Windows versión 13.0. Se consideró un valor de  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo.

## **9. ASPECTOS ETICOS**

Dado que todos los pacientes contaron con consentimiento informado para su ingreso a UTI, que autoriza la realización de procedimientos diagnósticos o terapéuticos durante su estancia en UTI, y ya que no se realizó ninguna intervención durante el estudio, no existieron faltas a la ética médica básica.

## **10. RESULTADOS**

De 460 pacientes ingresados en UTI en el periodo del estudio, 41 pacientes cumplieron los criterios de inclusión y fueron admitidos al estudio. En la tabla 1 se resumen las características basales de los pacientes. El valor promedio de HbA1c fue  $5.99 \pm 1.45\%$  y de acuerdo a dicho valor, se estimó la  $Glu_{EST}$ :  $125.24 \pm 41.6$  mg/dL. La mortalidad estimada por SAPS-3 fue de  $38.63 \pm 25.00 \%$  y la mortalidad observada fue de  $14.6 \%$  en UTI y  $26.8 \%$  a los 28 días.

TABLA 1. Características basales de los pacientes (n=41)

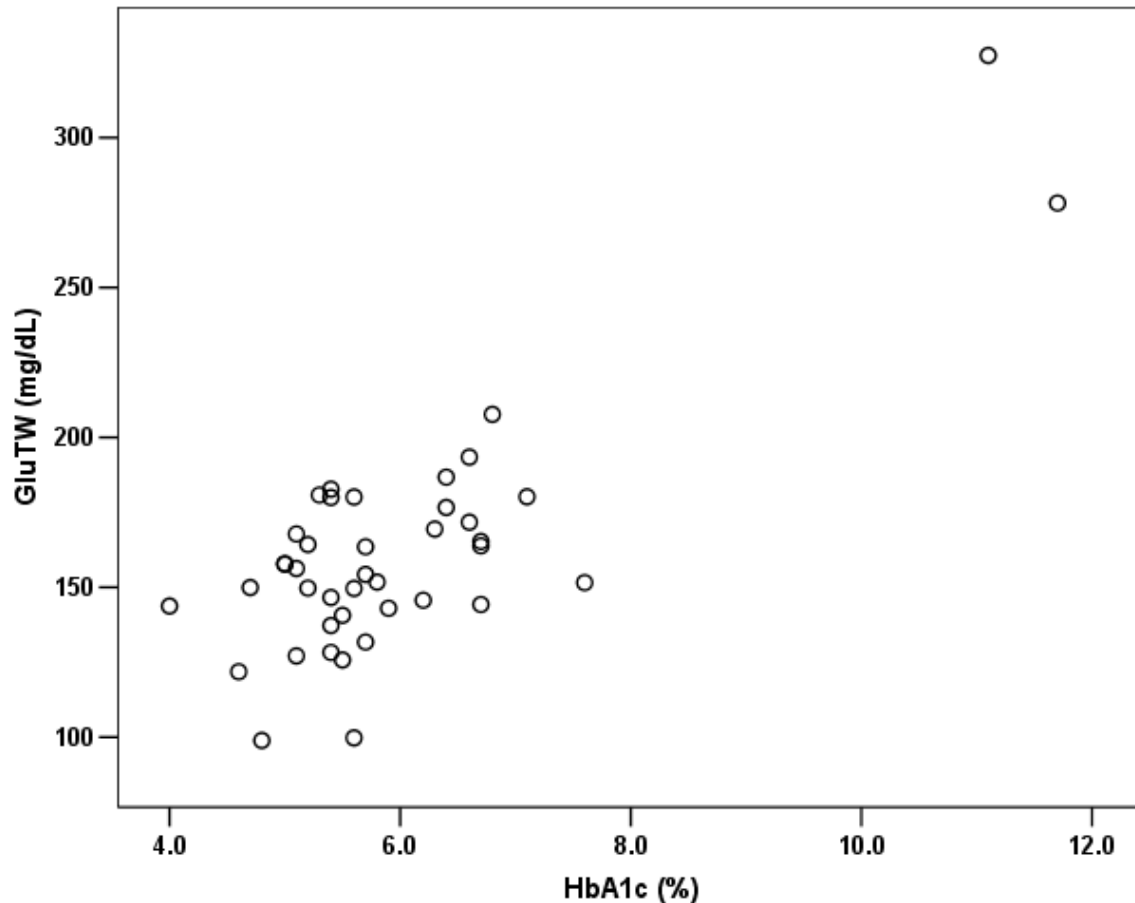
<b>VARIABLES</b>	<b>Número (porcentaje) o media ± desviación estándar</b>
Estancia (días)	7.41 ± 7.06
Edad (años)	67.17 ± 16.67
Género masculino (número)	23 (56.1)
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	26.39 ± 5.48
Diabetes (número)	10 (24.4)
Sepsis al ingreso (número)	15 (36.6)
Posquirúrgico inmediato (número)	21 (51.2)
Ventilación mecánica al ingreso (número)	31 (75.6)
Esteroides al ingreso (número)	11 (26.8)
Tasa de filtrado glomerular (ml/min)	68.04 ± 22.65
SAPS-3 (puntos)	60.24 ± 16.47
Mortalidad estimada por SAPS-3 (%)	38.63 ± 25.00
HbA1c (%)	5.99 ± 1.45
Glu <sub>EST</sub> (mg/dL)	125.24 ± 41.56

SAPS-3: Simplified Acute Physiology Score. Glu<sub>EST</sub>: Glucosa estimada por hemoglobina A1c.

Durante su estancia, el 70.7 % recibieron aporte nutricional por la vía enteral exclusivamente. En el periodo del estudio se realizaron 2,667 determinaciones de glucosa. El requerimiento horario de insulina fue  $1.32 \pm 1.66$  unidades/hora. El valor de Glu<sub>TW</sub> se relacionó en forma estadísticamente significativa con el valor de HbA1c ( $r = 0.811$ ,  $p < 0.001$ ), como se observa en la figura 1.

FIGURA 1. Relación entre el valor de HbA1c y la glucosa media ponderada en el tiempo ( $Glu_{TW}$ )

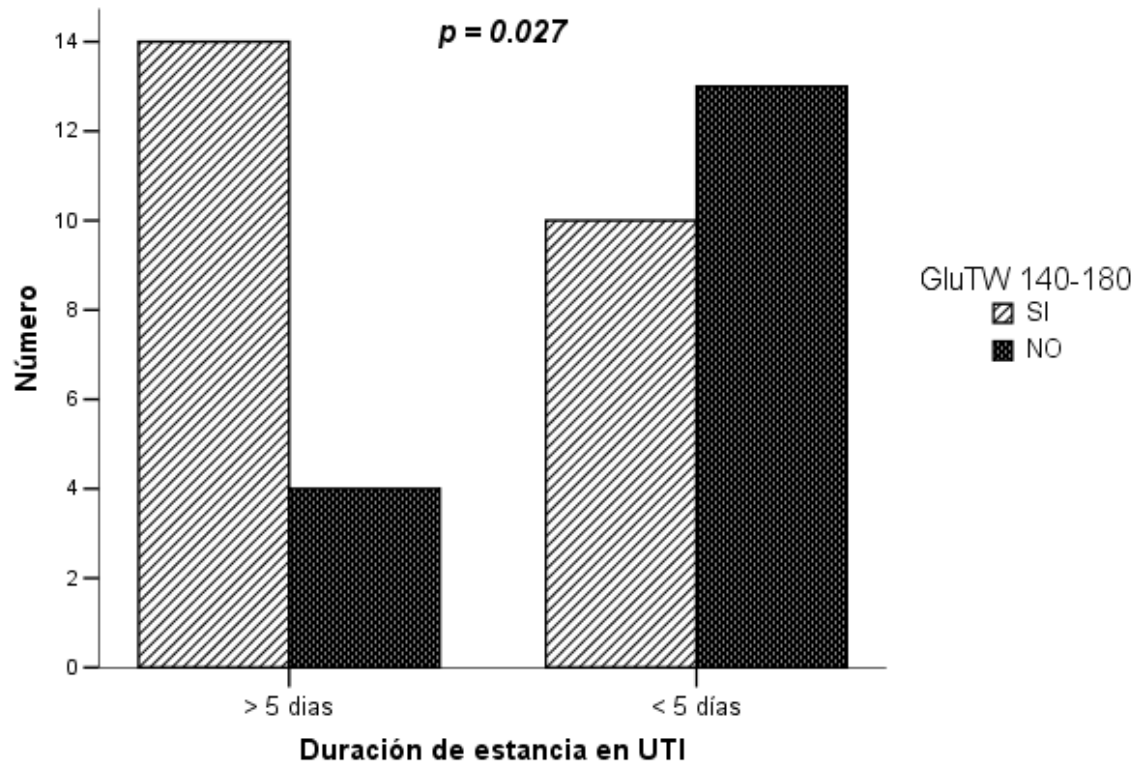
**Relación entre el valor de HbA1c y la glucosa media ponderada en el tiempo**



Debido a la recomendación actual de mantener la glucemia entre 140 – 180 mg/dL en los pacientes críticamente enfermos,<sup>24</sup> se analizó el efecto de mantener la  $Glu_{TW}$  en dicho rango. Así, 24 pacientes tuvieron una  $Glu_{TW}$  entre 140 – 180 mg/dL. No hubo diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad en UTI ( $p = 0.679$ ), mortalidad hospitalaria ( $p = 0.382$ ), mortalidad a 28 días ( $p = 0.736$ ). Al dividir la estancia en UTI en mayor o menor de 5 días, los pacientes que mantuvieron su  $Glu_{TW}$  dentro del rango de 140 – 180 mg/dL tuvieron mayor tiempo de estancia en UTI en relación a los pacientes con  $Glu_{TW}$  fuera de dicho rango (34.1 contra 9.8 %,  $p = 0.027$ ), como se observa en la figura 2. Este efecto no fue distinto en pacientes con HbA1c mayor o menor de 6.5%.

FIGURA 2. Duración de estancia en UTI en relación a la glucemia media ponderada en el tiempo ( $Glu_{TW}$ ) en el rango de 140 – 180 mg/dL.

**Duración de estancia en UTI en relación a la glucemia media ponderada en el tiempo ( $Glu_{TW}$ ) en el rango de 140 - 180 mg/dL**



El porcentaje de variación entre  $Glu_{TW}$  y  $Glu_{EST}$  fue  $33.95 \pm 26.1\%$ . No se encontró una relación estadísticamente significativa entre la variación entre  $Glu_{TW}$  y  $Glu_{EST}$  y la mortalidad en UTI (Figura 3). La variación mayor del 25% confiere una razón de momios (OR) de 1.182 (Intervalo de confianza (IC) 95%: 0.189 a 7.372,  $p= 1.0$ ) y 1.778 (IC 95%: 0.391 a 8.085,  $p = 0.716$ ) de muerte en UTI y a los 28 días, respectivamente. La variación mayor del 50% confiere un OR de 0.500 (IC 95%: 0.52 a 4.834,  $p=1.0$ ) y 1.031 (IC 95%: 0.218 a 4.879,  $p = 1.0$ ) de muerte en UTI y a los 28 días, respectivamente. La variación negativa confiere un OR de 2.133 (IC 95%: 0.184 a 24.762,  $p= 0.54$ ) y 0.90 (IC 95%: 0.084 a 9.69,  $p = 0.93$ ) de muerte en UTI y a los 28 días, respectivamente.



## 11. DISCUSION

Este estudio trató de determinar el posible impacto de la glucemia crónica, medido con HbA1c al ingreso, en la relación entre el control glucémico en la estancia en UTI y la mortalidad. El estudio de Egi y colaboradores,<sup>28</sup> concluyó que en los pacientes diabéticos existía interacción significativa entre la HbA1c y la  $Glu_{TW}$ , encontrando que la relación entre la HbA1c y mortalidad cambia de acuerdo a los niveles de  $Glu_{TW}$ : a mayores niveles pre-hospitalarios de HbA1c y mayor  $Glu_{TW}$  durante la estancia en UTI, es menor la mortalidad hospitalaria.

Como los autores sugieren en sus conclusiones, posiblemente los niveles de glucemia considerados adecuados en algunos pacientes, pueden no serlo en aquellos con descontrol glucémico crónico, y en base al diseño retrospectivo del estudio, se requieren estudios prospectivos que confirmen o rechacen esa hipótesis.

A diferencia de dicho estudio, en éste realizamos la determinación de la HbA1c únicamente al ingreso ya que la HbA1c refleja los niveles de glucemia en las 5 – 12 semanas precedentes,<sup>31-38</sup> y la determinación realizada 10 semanas antes del ingreso, por ejemplo, podría reflejar la glucemia de hasta 22 semanas antes de la situación crítica que condicionó el ingreso a UTI.

Otra diferencia de este estudio en relación al de Egi y colaboradores<sup>28</sup> fue que se incluyeron pacientes diabéticos y no diabéticos. Esto fue debido a la alta frecuencia estimada de diabetes no diagnosticada en México,<sup>2</sup> y dado que el objetivo del estudio era valorar el efecto de la variación entre la glucemia “habitual” (determinada por el valor de HbA1c) y la glucemia durante la estancia en UTI (media ponderada en el tiempo), no sólo los pacientes diabéticos tienen cifras variables de HbA1c sino que los pacientes no diabéticos, aún teniendo cifras de HbA1c consideradas como normales (menor de 6.5%),<sup>21</sup> pueden variar en sus cifras de glucemia “habitual”.

De las fortalezas del estudio podemos mencionar que se realizaron más de 2,000 determinaciones de glucemia y se utilizó un método adecuado para la determinación de la glucemia durante toda la estancia en UTI. Otra fortaleza fue la inclusión del tipo de nutrición en el análisis. Además, fue realizado en forma prospectiva y con determinación de la HbA1c al ingreso.

La hipótesis de que la variación en la  $Glu_{TW}$  en relación a la  $Glu_{EST}$  produce incremento en la mortalidad en pacientes críticamente enfermos no fue corroborada en este estudio, probablemente limitado por el tamaño de la muestra (principal limitante del estudio), ya que los OR de mortalidad para la variación

mayor de 25 y 50 % mostraron intervalos de confianza amplios. El haber sido realizado en un solo centro es otra limitante.

## **12. CONCLUSIONES**

En conclusión, no se demostró que la variación de la  $Glu_{TW}$  en relación a la  $Glu_{EST}$  incremente la mortalidad en los pacientes críticamente enfermos. Mantener la  $Glu_{TW}$  en el rango de 140 – 180 mg/dL condicionó mayor estancia en UTI.

## **13. PROPUESTA**

Se requieren estudios prospectivos multicéntricos y de mayor número de pacientes para corroborar o descartar la hipótesis de que los niveles de glucemia entre 140 – 180 mg/dL no son seguros para los pacientes críticamente enfermos con descontrol glucémico crónico.



#### **14. BIBLIOGRAFIA**

1. Inzucchi SE, Sherwin RS. Type 2 diabetes mellitus. Goldman's Cecil Medicine. 24<sup>th</sup> Edition. Saunders 2012. Chapter 237. e95-e108.
2. Andrade, F. Trends on diabetes and obesity prevalence in Latin America and the Caribbean: A review of the literature and new estimates. Presented at the annual meeting of the American Sociological Association, Montreal Convention Center, Montreal, Quebec. [http://www.allacademic.com/meta/p104749\\_index.html](http://www.allacademic.com/meta/p104749_index.html)
3. Marik PE, Preiser JC. Toward understanding tight glycemic control in the ICU: A systematic review and metaanalysis. Chest 2010;137:544-551.
4. Gornik I, Gornik O, Gasparovic V. HbA1c is outcome predictor in diabetic patients with sepsis. Diab Res Clin Pract 2007;77:120-125.
5. Weekers F, Giulietti AP, Michalaki M, Coopmans W, Van Herck E, Mathieu C, Van den Berghe G. Metabolic, endocrine, and immune effects of stress hyperglycemia in a rabbit model of prolonged critical illness. Endocrinology 2003;144(12):5329-5338.
6. Van den Berghe. How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care? J Clin Invest 2004;114:1187-95.
7. Langouche L, Vanhorebeek I, Vlasselaers D, Vander Perre S, Wouters PJ, Skogstrand K, Hansen TK, Van den Berghe G. Intensive insulin therapy protects the endothelium of critically ill patients. J Clin Invest 2005;115:2277-86.
8. Vanhorebeek I, De Vos R, Mesotten M, Wouters PJ, De Wolf-Peeters C, Van den Berghe G. Protection of hepatocyte mitochondrial ultrastructure and function by strict blood glucose control with insulin in critically ill patients. Lancet 2005;365:53-9.
9. Hansen TK, Thiel S, Wouters PJ, Christiansen JS, Van den Berghe G. Intensive insulin therapy exerts anti-inflammatory effects in critically ill patients and counteracts the adverse effect of low mannose-binding lectin levels. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:1082-8.
10. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. N Engl J Med 2001;345:1359-1367.

## GLUCOSA ESTIMADA POR HEMOGLOBINA A1C COMO META DE GLUCEMIA EN TERAPIA INTENSIVA

11. Braithwaite SS. Through the eyes of the A1C: A call to re-examine stress hyperglycemia. *Crit Care Med* 2010;38:717-719.
12. Bryan CS, Reynolds KL, Metzger WT: Bacteremia in diabetic patients: Comparison of incidence and mortality with nondiabetic patients. *Diabetes Care* 1985; 8:244–249.
13. Shan BR, Hux JE. Quantifying the risk of infectious diseases for people with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:510-513.
14. MacFarlane IA, Brown RM, Smyth RW, Burdon DW, Fitzgerald MG. Bacteraemia in diabetics. *J Infect* 1986;12:213-219.
15. 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 Metab* 2002;87(3):978-982.
16. Rady MY, Johnson DJ, Patel BM, Larson JS, Helmers RA. Influence of individual characteristics on outcome of glycemic control in intensive care unit patients with or without diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc* 2005;80(12):1558-1567.
17. Siegelaar SE, Hickmann M, Hoekstra JBL, Holleman F, DeVries JH. The effect of diabetes on mortality in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2011;15:205-217.
18. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, Van Wijngaerden E, Bobbaers H, Bouillon R. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006;354:449-461.
19. The normoglycemia in Intensive Care evaluation – survival using glucose algorithm regulation (NICE-SUGAR) Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360:1283-97.
20. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2008. *Diabetes Care* 2008;31(Suppl 1):S12-S54.
21. AACE Diabetes Mellitus Clinical Practice Guidelines Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2007;13(Suppl 1):1-68.
22. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF,

## GLUCOSA ESTIMADA POR HEMOGLOBINA A1C COMO META DE GLUCEMIA EN TERAPIA INTENSIVA

- Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson T, Townsend S, Vender J, Zimmerman JL, Vincent JL. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med* 2008;34:17–60.
23. Griesdale DEG, de Souza RJ, van Dam RM, Heyland DK, Cook DJ, Malhotra A, Dhaliwal R, Henderson WR, Chittock DR, Finfer S, Talmor D. Intensive insulina therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ* 2009;180(8):821-827.
  24. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2011. *Diabetes Care* 2011;34(Suppl 1):S11-S61.
  25. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, Inzucchi SE, Ismail-Beigi F, Kirkman MS, Umpierrez GE, American Association of Clinical Endocrinologists, American Diabetes Association. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care* 2009;32:1119-1131.
  26. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart GK, Hegarty C, Bailey M. Blood glucose concentration and outcome of critical illness: The impact of diabetes. *Crit Care Med* 2008;36:2249-2255.
  27. Finney SJ, Zekveld C, Elia A, Evans TW. Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA* 2003;290:2041-2047.
  28. 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;39:105-111.
  29. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ. The A1c-Derived Average Glucose Study Group. Translating the A1c assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care* 2008;31:1-6.
  30. <http://www.saps3.org> (Accesado online el 3 de mayo del 2011).
  31. Koenig RJ, Peterson CM, Jones RL, Saudek C, Lehrman M, Cerami A. Correlation of glucose regulation and hemoglobin A1c in diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1976 ;295:417–420.
  32. Peterson CM, Jones RL, Dupuis A, Bernstein R, O’Shea M. Feasibility of improved glucose control in patients with insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1979;2:329-335.

## GLUCOSA ESTIMADA POR HEMOGLOBINA A1C COMO META DE GLUCEMIA EN TERAPIA INTENSIVA

33. Svendsen PA, Lauritzen T, Soegaard U, Nerup J. Glycosylated haemoglobin and steady-state mean blood glucose concentration in type I diabetes. *Diabetologia* 1982;23:403-405.
34. Nathan DM, Singer DE, Hurxthal K, Goodson JD. The clinical information value of the glycosylated hemoglobin assay. *N Engl J Med* 1984;310:341–346.
35. Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little R, England JD, Tennill A, Goldstein DE. Defining the relationship between plasma glucose and HbA1c in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2002;25:275–278.
36. Hempe JM, Gomez R, McCarter RJ, Chalew SA. High and low hemoglobin glycation phenotypes in type 1 diabetes: a challenge for interpretation of glycaemic control. *J Diabetes Complications* 2002;16:313–320.
37. Murata GH, Hoffman RM, Duckworth WC, Wendel CS, Shah JH. Contributions of weekly mean blood glucose values to hemoglobin A1c in insulin-treated type 2 diabetes: the Diabetes Outcomes in Veterans Study (DOVES). *Am J Med Sci* 2004;327:319–323.
38. Nathan DM, Turgeon H, Regan S. Relationship between glycated haemoglobin levels and mean glucose levels over time. *Diabetologia* 2007;50:2239–2244.