



AVANCES EN DIABETOLOGÍA

www.elsevier.es/avdiabetol



REVISIÓN

Riesgos y beneficios del tratamiento de la hiperglucemia en el paciente hospitalizado no crítico

Marta Botella Serrano

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid, España

Recibido el 23 de julio de 2012; aceptado el 27 de septiembre de 2012

Disponible en Internet el 9 de noviembre de 2012

PALABRAS CLAVE

Hiperglucemia;
Hipoglucemia;
Paciente
hospitalizado
no crítico;
Diabetes

KEYWORDS

Hyperglycemia;
Hypoglycemia;
Noncritical inpatient;
Diabetes

Resumen La prevalencia de hiperglucemia en los pacientes hospitalizados no críticos es alta, presentándose hasta en un tercio de los pacientes no diagnosticados previamente de diabetes. La hiperglucemia aumenta la morbimortalidad intrahospitalaria, siendo el impacto mayor en los pacientes no diabéticos conocidos.

El beneficio del tratamiento intensivo de la hiperglucemia en pacientes hospitalizados no críticos está poco establecido, el único beneficio demostrado es la disminución del riesgo de infecciones.

La recomendación actual es mantener una glucemia basal < 140 mg/dl y utilizar la terapia bolo-basal para el control de la hiperglucemia durante el ingreso.

Aunque el miedo a la hipoglucemia es una de las causas fundamentales del insuficiente control glucémico, la evidencia que tenemos de su repercusión en la morbimortalidad hospitalaria es muy limitada. La hipoglucemia al ingreso y la espontánea sí está asociada a un aumento de mortalidad intrahospitalaria.

El mayor riesgo de hipoglucemia iatrogénica se produce al alta hospitalaria, por lo cual se debe planificar esta de forma adecuada.

© 2012 Sociedad Española de Diabetes. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Risk and benefits of hyperglycemia treatment in the non-critical hospitalized patient

Abstract The prevalence of hyperglycemia in non-critical hospitalized patients is high, occurring in up to one third of patients not previously diagnosed with diabetes. Hyperglycemia increases hospital morbidity and mortality, the impact being greater in patients not known to be diabetics.

The effect of intensive treatment of hyperglycemia in non-critical hospitalized patients is unclear, the only proven benefit is the reduction in the risk of infection.

The current recommendation is to keep blood glucose levels <140mg/dL, and to use the basal-bolus insulin therapy for the glycemic control during hospitalization. Although the fear of

Correo electrónico: mbotella.hupa@salud.madrid.org

inducing hypoglycemia is one of the main causes of poor glycemic control, the evidence of its impact on hospital morbidity and mortality is very limited. Only spontaneous hypoglycemia at admission and is associated with increased hospital mortality.

There is an increased risk of iatrogenic hypoglycemia at discharge, so this should be carefully monitored.

© 2012 Sociedad Española de Diabetes. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La prevalencia de hiperglucemia en pacientes no críticos hospitalizados es alta (18-38%) y se produce hasta en un tercio de los casos en pacientes no diagnosticados previamente de diabetes^{1,2}.

En España, en el 12,9% de las altas hospitalarias del Sistema Nacional de Salud en el año 2007 figuraba la diabetes como diagnóstico principal o secundario, siendo las complicaciones agudas de la diabetes responsables del 3,9% de los ingresos, las complicaciones crónicas del 30,3% y el resto por causas no relacionadas directamente con la diabetes³.

Sin embargo, dado que varios estudios⁴ han demostrado que el diagnóstico de diabetes en los informes de alta se infravalora, es probable que la prevalencia en nuestro país sea mayor. De hecho, en el último estudio observacional publicado en España, realizado en una muestra de 621 pacientes no críticos ingresados en un hospital general universitario, se observó una prevalencia de hiperglucemia del 26,7%⁵. La prevalencia es mayor en algunas patologías, habiéndose comunicado el 39% en pacientes con insuficiencia cardíaca⁶ y el 26% en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica⁷.

Además, los diabéticos tienen costes por hospitalización más altos, una estancia media mayor, más probabilidad de ingreso en cuidados intensivos y una tasa de reingresos más elevada^{1,8}.

Beneficios del tratamiento de la hiperglucemia

Aunque varios estudios observacionales han demostrado que la hiperglucemia en el paciente hospitalizado, especialmente si no tiene diagnóstico previo de diabetes, se asocia a mayor mortalidad y a mayor estancia media^{1,9,10}, es escasa la evidencia de que el control intensivo de dicha hiperglucemia mejore el pronóstico de los pacientes no críticos.

La importancia de la hiperglucemia en pacientes sin diagnóstico previo de diabetes ha sido confirmada en un estudio observacional prospectivo de 1.849 pacientes con sepsis. Se investigó la relación entre la glucemia media los 3 primeros días de ingreso y la mortalidad intrahospitalaria. La hiperglucemia se asoció con mayor mortalidad intrahospitalaria solo en pacientes sin diagnóstico previo de diabetes, incrementándose el riesgo con el aumento de los niveles de glucemia; así, los pacientes con glucemia entre 121-150 mg/dl tienen una odds ratio (OR) de 4,4 (IC95% 1,8-11), con niveles de glucemia entre 151-180 mg/dl aumenta a 10 (IC95% 2,5-40) y con glucemia mayor de 180 es de 9,3 (IC95% 1,9-44). Solo el

3,1% de los pacientes con hiperglucemia y sin diabetes previa recibe tratamiento insulínico vs. el 81,5% de los pacientes con diabetes conocida¹¹.

El ensayo clínico DIGAMI¹², realizado en pacientes diabéticos ingresados por infarto agudo de miocardio, mostró una reducción del 29% de la mortalidad al año en los pacientes asignados a control intensivo de la glucemia con el objetivo de mantener normoglucemia durante el ingreso. Este resultado no se confirmó en el ensayo clínico DIGAMI 2, realizado en el mismo tipo de pacientes, si bien el protocolo de tratamiento era algo distinto y no se consiguió el objetivo de normoglucemia basal en la rama de tratamiento intensivo¹³.

El último metaanálisis publicado¹⁴ sobre el impacto del control intensivo de la glucemia en la morbimortalidad intrahospitalaria de pacientes no críticos analiza 19 estudios (9 ensayos clínicos randomizados y 10 observacionales), 9 realizados en plantas médicas, 5 en plantas quirúrgicas y 5 en pacientes con síndrome coronario agudo. El objetivo de glucemia basal en el grupo intensivo varía entre 80-180 mg/dl. En el grupo control no está definido en la mayoría de los estudios y en otros oscila entre 140-200 mg/dl. El tratamiento utilizado es muy heterogéneo, siendo la pauta móvil con insulina rápida el más frecuente, seguido por la infusión intravenosa de insulina. En los 5 estudios más recientes se utiliza algún tipo de insulina basal (NPH, detemir o glargina). El metaanálisis demostró que el control intensivo de la glucemia no se asocia con un efecto significativo en el riesgo de muerte, infarto de miocardio o ictus. El control intensivo de la glucemia sí disminuye el riesgo de infección (riesgo relativo 0,41; IC95% 0,21-0,77), especialmente en pacientes quirúrgicos. La calidad de las conclusiones es baja debido al bajo número de pacientes incluidos, a la heterogeneidad de los diseños y a que la mayoría son estudios observacionales.

Posteriormente a este metaanálisis se han publicado 2 ensayos clínicos randomizados y multicéntricos que comparan diferentes pautas de tratamiento con insulina subcutánea en el paciente ingresado no crítico: el RABBIT 2 y el RABBIT 2 surgery.

En el primero¹⁵ se compara la terapia bolo-basal con insulina glargina y glulisina vs. solo pauta móvil con insulina rápida en 130 pacientes diabéticos ingresados en servicios médicos. El objetivo de glucemia basal <140 mg/dl se alcanzó en mayor proporción en los pacientes con terapia bolo-basal (66 vs. 38%) La diferencia media de glucemia entre ambos grupos fue de 27 mg/dl (p < 0,01). No se encontraron diferencias significativas en la estancia media ni en la tasa de hipoglucemias. No se analizó la incidencia de complicaciones.

El RABBIT 2 surgery¹⁶ compara la terapia bolo-basal con insulina glargina y glulisina (n = 104) con pauta móvil de insulina rápida/6 h (n = 107) en pacientes diabéticos tipo 2 tras una cirugía. La glucemia media diaria fue significativamente menor con la pauta bolo-basal que la obtenida con pauta móvil (145 ± 32 mg/dl vs. 172 ± 47 mg/dl; p < 0,01).

Se observó una disminución significativa de las complicaciones (infección de la herida quirúrgica, neumonía, bacteriemia e insuficiencia renal y respiratoria) con la terapia bolo-basal vs. la pauta móvil (24,3 vs. 8,6%; OR 3,39 [IC95% 1,50-7,65]; p = 0,003].

La frecuencia de glucemia < 70 mg/dl fue mayor en los pacientes con terapia bolo-basal (23,1 vs. 4,7%) que en los pacientes con pauta móvil (p < 0,001), pero no hubo diferencias significativas en la frecuencia de hipoglucemias < 40 mg/dl (p = 0,057).

Por esta falta de evidencia de que el control intensivo de la glucemia disminuya la morbimortalidad hospitalaria en pacientes no críticos, la última recomendación de la American Diabetes Association¹⁷ es mantener la glucemia preprandial < 140 mg/dl y la glucemia «al azar» < 180 mg/dl. El último Consenso de la Sociedad Española de Diabetes, de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición y de otras sociedades científicas propuso unos objetivos ligeramente menores (glucemia basal < 130 mg/dl y postprandial < 180-200 mg/dl). Estos objetivos pueden ser más estrictos en pacientes estables y con buen control metabólico previo y menos estricto en pacientes con mayor comorbilidad. En ambos consensos se recomienda la terapia bolo-basal con insulina subcutánea para el control de la glucemia en el paciente no crítico¹⁸.

Varios estudios observacionales^{2,5} han demostrado que el control glucémico de los pacientes hospitalizados no es el recomendado por los diferentes consensos, con altos porcentajes (entre 38-18%) de pacientes con hiperglucemia mantenida (glucemia > 200 mg/dl durante 3 días), probablemente debido al escaso uso de la terapia bolo-basal y a la sobreutilización de la pauta móvil con insulina rápida como único tratamiento.

Beneficios «diferidos»

El control adecuado de la hiperglucemia durante el ingreso podría contribuir a aumentar la conciencia de enfermedad del paciente y a mejorar su adherencia terapéutica por varios motivos:

- 1) El paciente observa que se está «dando importancia» a la hiperglucemia incluso en el contexto de una enfermedad aguda, y realizándose los esfuerzos terapéuticos necesarios para alcanzar los objetivos de glucemia marcados. Por el contrario, si un paciente durante enfermedad intercurrente aguda percibe que la hiperglucemia es tratada de forma insuficiente o inadecuada, se le dan mensajes contradictorios sobre la importancia del control adecuado de la diabetes.
- 2) El paciente puede apreciar que el buen control glucémico «es posible» si se administran las dosis adecuadas de insulina y se hace la dieta de forma correcta. Esto puede incentivar la adherencia terapéutica al alta.

La hospitalización de un paciente diabético puede ser una buena oportunidad para mejorar el control glucémico en pacientes con mal control metabólico previo, si se ajusta la medicación de forma correcta al alta y se facilita el seguimiento posterior en consultas externas.

Debido a la inercia terapéutica, la probabilidad de cambios de tratamiento al alta en pacientes con mal control metabólico crónico es baja, habiéndose publicado que se producen en menos del 25% de los pacientes^{19,20}. Probablemente esto se explica, al menos en parte, porque la mayoría de los ingresos de los pacientes diabéticos se producen por motivos no relacionados directamente con su enfermedad³.

Riesgos del tratamiento

Hipoglucemias durante el ingreso

La hipoglucemia durante el ingreso es frecuente, habiéndose publicado tasas de hipoglucemia en los pacientes ingresados no críticos entre el 3,5 y el 9,5%^{5,21,22}. El riesgo es mayor en pacientes de edad más avanzada, más severamente enfermos, con insuficiencia renal y en los pacientes quirúrgicos¹⁴.

Aunque el miedo a la hipoglucemia es probablemente una de las causas fundamentales del insuficiente control glucémico observado, la evidencia que tenemos hasta la actualidad de su repercusión en la morbimortalidad hospitalaria es escasa.

Así, en un estudio retrospectivo²³ de 4.368 ingresos en un hospital general universitario sí se asocia la hipoglucemia (< 50 mg/dl) intrahospitalaria con un aumento del 85,3% del riesgo de mortalidad intrahospitalaria (p = 0,009) y del 65,8% (p = 0,0003) del riesgo de muerte al año del alta. El riesgo de mortalidad intrahospitalaria se triplicaba por cada 10 mg/dl de disminución en la glucemia mínima (p = 0,0058). La estancia media se prolongó 2,5 días por cada día con hipoglucemia (p < 0,0001).

Por el contrario, en el mayor estudio observacional retrospectivo²⁴ que analiza la relación de las hipoglucemias con la mortalidad hospitalaria no se observa ningún aumento de la mortalidad por hipoglucemias en los pacientes tratados con insulina, solo en pacientes con hipoglucemia espontánea. Este estudio analiza 7.820 pacientes hospitalizados con infarto agudo de miocardio e hiperglucemia (≥ 140 mg/dl) al ingreso, en 40 hospitales de EE. UU. desde enero del 2000 hasta diciembre de 2005.

En los pacientes no tratados con insulina, la hipoglucemia sí se asoció con aumento de mortalidad (18,4 vs. 9,2%) en los pacientes sin hipoglucemia (p < 0,001). En los pacientes tratados con insulina, la presencia de hipoglucemias no se asoció con aumento de mortalidad (10,4 vs. 10,2%) en los pacientes sin hipoglucemia.

La hipoglucemia al ingreso sí es un marcador de peor pronóstico, probablemente debido a que es un indicador precoz de gravedad. Así, en el estudio de cohortes⁹ que analiza a 3.338 pacientes fallecidos durante el ingreso (casos) y 3.338 pacientes controles, se observa una curva de mortalidad en J, siendo el riesgo menor con glucemia media de 89 mg/dl (rango 78-101), incrementándose el riesgo de forma leve con glucemias entre 60-80 (OR 1,06; IC95% 1,04-1,07) y de forma más acentuada con glucemias entre 100-200 (OR 1,32 [IC95% 1,22-1,43]).

En un análisis post hoc de 2 ensayos clínicos, la hipoglucemia (< 60 mg/dl) al ingreso sí predijo un aumento de mortalidad en pacientes ingresados por infarto agudo de miocardio, pero la hipoglucemia durante el ingreso no²⁵.

Hipoglucemias al alta

El alta hospitalaria es un periodo especialmente vulnerable para la seguridad farmacológica del paciente diabético, especialmente si este está polimedcado, tiene múltiples patologías asociadas y/o se han producido cambios significativos en el tratamiento habitual del paciente. Así se ha observado que el principal predictor de hipoglucemias en el anciano es el alta hospitalaria reciente²⁶ y que la presencia de diabetes incrementa 2,6 veces el riesgo de reingreso por reacciones adversas medicamentosas²⁷.

En un estudio observacional de 291.752 altas hospitalarias, la presencia de diabetes no especificada en el informe de alta aumenta un 32% el riesgo de reingreso en los primeros 30 días tras el alta. Esta ausencia de codificación probablemente refleja la falta de atención a las necesidades específicas del paciente diabético durante el ingreso y justifica la elevada proporción de reingresos de estos pacientes (OR 1,32; IC95% 1,28-1,37) respecto de los pacientes diabéticos en los que sí aparece este diagnóstico en el informe de alta²⁸.

Por todo ello, tanto la Sociedad Española de Diabetes y la Sociedad Española de Medicina Interna²⁹ como la American Association of Clinical Endocrinologists³⁰ y la American Diabetes Association³¹ consideran la planificación adecuada del alta una parte fundamental del tratamiento integral del paciente diabético ingresado. En el *Documento de Consenso sobre el tratamiento al alta hospitalaria del paciente con hiperglucemia*²⁹ publicado recientemente se detallan los requerimientos para establecer un plan de alta adecuado, se proponen unos indicadores de calidad del informe de alta y también los ajustes del tratamiento al alta.

Dado que actualmente la terapia bolo-basal se considera de elección para el control de la hiperglucemia durante la hospitalización, deberá planificarse qué pacientes pueden volver a su tratamiento previo y cuáles deben continuar insulinizados, bien con terapia bolo-basal bien con otras pautas más simples, y determinar las dosis adecuadas para evitar la hipoglucemia al alta. Aunque no hay experiencia documentada sobre las dosis adecuadas al alta en un paciente insulinzado durante su ingreso, se ha propuesto reducir un 20% la dosis diaria total utilizada en el hospital²⁹.

Conclusiones

La hiperglucemia aumenta la morbimortalidad intrahospitalaria, siendo el impacto mayor en los pacientes no diabéticos conocidos, posiblemente porque la probabilidad de que un paciente con hiperglucemia y sin diagnóstico previo de diabetes reciba tratamiento con insulina es menor que si el mismo nivel de hiperglucemia lo presenta un diabético conocido.

El beneficio del tratamiento intensivo de la hiperglucemia en pacientes no críticos hospitalizados está aun poco demostrado debido a los pocos ensayos clínicos de calidad realizados con este objetivo, habiendo mayor evidencia de

disminución de riesgo de infecciones y de otras complicaciones en el paciente posquirúrgico.

No hay evidencia de aumento de mayor mortalidad hospitalaria en los pacientes no críticos con hipoglucemia inducida por insulina, sí cuando la hipoglucemia se produce de forma espontánea durante la hospitalización o al ingreso, siendo en estos casos, probablemente, un marcador de gravedad.

El mayor riesgo de hipoglucemia se produce al alta del paciente, por lo cual se debe planificar esta de forma adecuada, especialmente si el paciente ha sido insulinzado durante el ingreso y va a continuar con este tratamiento al alta.

Debido a la complejidad creciente del tratamiento de la hiperglucemia en el paciente hospitalizado, el servicio de endocrinología de cada hospital debe implicarse de forma más activa en el manejo de estos pacientes, debiendo contribuir además a vencer la inercia terapéutica que se observa de forma muy frecuente en el tratamiento de esta patología.

Conflicto de intereses

La autora declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. 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;87:978–82.
2. Wexler DJ, Meigs JB, Cagliero E, Nathan DM, Grant RW. Prevalence of hyper- and hypoglycemia among inpatients with diabetes: a national survey of 44 U.S. hospitals. *Diabetes Care.* 2007;30:367–9.
3. Lopez-de-Andres A, Carrasco-Garrido P, Esteban-Hernandez J, Gil-de-Miguel A, Jimenez-Garcia R. Characteristics and hospitalization costs of patients with diabetes in Spain. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;89:e2–4.
4. Carral F, Oliveira G, Aguilar M, Ortego J, Gavilan I, Domenech I, et al. Hospital discharge records under-report the prevalence of diabetes in inpatients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2003;59:145–51.
5. Botella M, Rubio JA, Percovich JC, Platero E, Tasende C, Álvarez J. Glycemic control in non-critical hospitalized patients. *Endocrinol Nutr.* 2011;58:536–40.
6. Montero Perez-Barquero M, Conthe Gutierrez P, Roman Sanchez P, Garcia Alegria J, Forteza-Rey J, Grupo de Trabajo de Insuficiencia Cardiaca de Sociedad Espanola de Medicina Interna (estudio SEMI-IC). Morbidity from patients admitted for heart failure in the departments of internal medicine. *Rev Clin Esp.* 2010;210:149–58.
7. Almagro P, Lopez Garcia F, Cabrera FJ, Montero L, Morchon D, Diez J, et al. Study of the comorbidities in hospitalized patients due to decompensated chronic obstructive pulmonary disease attended in the Internal Medicine Services. ECCO Study. *Rev Clin Esp.* 2010;210:101–8.
8. Oliveira-Fuster G, Olvera-Márquez P, Carral-Sanlaureano F, González-Romero S, Aguilar-Diosdado M, Soriguer-Escofet F. Excess hospitalizations, hospital days, and inpatient costs among people with diabetes in Andalusia, Spain. *Diabetes Care.* 2004;27:1904–9.
9. Bruno A, Gregori D, Caropreso A, Lazzarato F, Petrinco M, Pagano E. Normal glucose values are associated with a lower risk of mortality in hospitalized patients. *Diabetes Care.* 2008;31:2209–10.

10. Noordzij PG, Boersma E, Schreiner F, Kertai MD, Feringa HH, Dunkelgrun M, et al. Increased preoperative glucose levels are associated with perioperative mortality in patients undergoing noncardiac, nonvascular surgery. *Eur J Endocrinol.* 2007;156:137-42.
11. Schuetz P, Kennedy M, Lucas JM, Howell MD, Aird WC, Yealy DM, et al. Initial management of septic patients with hyperglycemia in the noncritical care inpatient setting. *Am J Med.* 2012;125:670-8.
12. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenstrom A, et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26:57-65.
13. Malmberg K, Ryden L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J.* 2005;26:650-61.
14. Murad MH, Coburn JA, Coto-Yglesias F, Dzyubak S, Hazem A, Lane MA, et al. Glycemic control in non-critically ill hospitalized patients: a systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:49-58.
15. Umpierrez GE, Smiley D, Zisman A, Prieto LM, Palacio A, Ceron M, et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes (RABBIT 2 trial). *Diabetes Care.* 2007;30:2181-6.
16. Umpierrez GE, Smiley D, Jacobs S, Peng L, Temponi A, Mulligan P, et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes undergoing general surgery (RABBIT 2 surgery). *Diabetes Care.* 2011;34:256-61.
17. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care.* 2009;32:1119-31.
18. Pérez Pérez A, Conthe Gutiérrez P, Aguilar Diosdado M, Bertomeu Martínez V, Galdós Anuncibay P, García de Casasola G, et al. Hospital Management of hyperglycemia. *Med Clin (Barc).* 2009;132:465-75.
19. Griffith ML, Boord JB, Eden SK, Matheny ME. Clinical inertia of discharge planning among patients with poorly controlled diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:2019-26.
20. Bergenstal RM, Fahrback JL, Iorga SR, Fan Y, Foster SA. Preadmission glycemic control and changes to diabetes mellitus treatment regimen after hospitalization. *Endocr Pract.* 2012;18:371-5.
21. Varghese P, Gleason V, Sorokin R, Senholzi C, Jabbour S, Gottlieb JE. Hypoglycemia in hospitalized patients treated with antihyperglycemic agents. *J Hosp Med.* 2007;2:234-40.
22. Cook CB, Kongable GL, Potter DJ, Abad VJ, Leija DE, Anderson M. Inpatient glucose control: a glycemic survey of 126 U.S. hospitals. *J Hosp Med.* 2009;4:E7-14.
23. Turchin A, Matheny ME, Shubina M, Scanlon JV, Greenwood B, Pendergrass ML. Hypoglycemia and clinical outcomes in patients with diabetes hospitalized in the general ward. *Diabetes Care.* 2009;32:1153-7.
24. Kosiborod M, Inzucchi SE, Goyal A, Krumholz HM, Masoudi FA, Xiao L, et al. Relationship between spontaneous and iatrogenic hypoglycemia and mortality in patients hospitalized with acute myocardial infarction. *JAMA.* 2009;301:1556-64.
25. Goyal A, Mehta SR, Diaz R, Gerstein HC, Afzal R, Xavier D, et al. Differential clinical outcomes associated with hypoglycemia and hyperglycemia in acute myocardial infarction. *Circulation.* 2009;120:2429-37.
26. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Incidence and risk factors for serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas. *Arch Intern Med.* 1997;157:1681-6.
27. Shepperd S, McClaran J, Phillips CO, Lannin NA, Clemson LM, McCluskey A, et al. Discharge planning from hospital to home. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010:CD000313.
28. Robbins JM, Webb DA. Diagnosing diabetes and preventing rehospitalizations: the urban diabetes study. *Med Care.* 2006;44:292-6.
29. Perez Perez A, Gomez Huelgas R, Alvarez Guisasola F, Garcia Alegria J, Mediavilla Bravo JJ, Menendez Torre E. Consensus document on the management after hospital discharge of patient with hyperglycaemia. *Med Clin (Barc).* 2012;138:666.e1-10.
30. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosiborod M, Maynard GA, Montori VM, et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:16-38.
31. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2011. *Diabetes Care.* 2011;34 Suppl 1:S11-61.