

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:
ENDOCRINOLOGIA, METABOLISMO E NUTRIÇÃO
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**"Parâmetros Metabólicos e Mortalidade no Paciente
Crítico – Estudo de Coorte Prospectivo"**

MARINA VERÇOZA VIANA

Orientador: Fernando Gerchman

Porto Alegre, fevereiro 2012

CIP - Catalogação na Publicação

Viana, Marina Verçoza
Parâmetros metabólicos e mortalidade no paciente crítico: estudo de coorte prospectivo / Marina Verçoza Viana. -- 2012.
52 f.

Orientador: Fernando Gerchman.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto Alegre, BR-RS, 2012.

1. Medicina. 2. Endocrinologia. 3. Diabetes mellitus. 4. Hiperglicemia. 5. Medicina intensiva.
I. Gerchman, Fernando , orient. II. Título.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais e irmãos, pelo incentivo e a confiança; e em especial, a minha irmã por ser inegavelmente um modelo de profissional competente e dedicada.

Ao Dr. Fernando Gerchman, meu orientador, pelo incentivo e a confiança que foram muito importantes para eu poder continuar e finalizar esse projeto.

Às acadêmicas de medicina Amanda Rodrigues Fabbrin e Manoella Freitas Santos pelo auxílio na coleta dos dados e revisão do texto.

À chefia e aos médicos do Serviço de Medicina Intensiva do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, em especial a Prof^a. Silvia Regina Vieira e ao Dr. Rafael Barberena Moraes, que abriram carinhosamente a porta da Unidade de Terapia Intensiva, tornando possível a realização desse projeto.

Aos meus amigos pelo apoio, a confiança e a compreensão.

Esta Dissertação de Mestrado segue o formato proposto pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Metabolismo e Nutrição. São apresentados dois manuscritos independentes sob a forma de artigos. O primeiro é um artigo de revisão submetido à publicação e encontra-se em processo de revisão na revista Arquivos Brasileiros de Cardiologia. O segundo manuscrito é apresentado como artigo original e descreve o trabalho de pesquisa propriamente dito e será submetido à revista Critical Care Medicine. A formatação diferenciada dos dois manuscritos é justificada pela escolha de envio para diferentes revistas científicas.

Lista Geral de Abreviaturas	5
Lista Geral de Quadros, Figuras e Tabelas	6
I. Avaliação e tratamento da hiperglicemia em pacientes críticos	7
Introdução	8
Epidemiologia	8
Patogênese	9
Impacto da obesidade e do controle glicêmico prévio na hiperglicemia aguda	9
Benefício do controle glicêmico rigoroso na UTI	10
Situações específicas	12
Impacto da variabilidade glicêmica em pacientes críticos	14
Monitorização da glicemia no paciente crítico	15
Conclusões e recomendações	17
Referências Bibliográficas	20
II. Contrasting Effects Of Preexisting Hyperglycemia And Increased Body Size On Hospital Mortality In Critically Ill Patients: A Prospective Study	28
Abstract	29
Introduction	31
Methods	33
Results	36
Discussion	40
Conclusion	43
References	44

LISTA GERAL DE ABREVIATURAS

AG	Analisador de Gás
AL	Análise de Laboratório
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
BMI	Body Mass Index
CGMS	Continuous Glucose Monitoring System
DIGAMI	Diabetes Insulin Glucose in Acute Myocardial Infarction
DM	Diabetes Mellitus
GC	Grupo Controle
GI	Grupo Intervenção
GS	Glicosímetro
HbA1c	Hemoglobina Glicada
HbA1c	Glycosylated Hemoglobin
HC	Hemocue
ICU	Intensive Care Unit
NICE-SUGAR	Normoglycemia in Intensive Care Evaluation Survival Using Glucose Algorithm Regulation
PDM	Prediabetes
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
WISEP	Efficacy of Volume Substitution and Insulin Therapy in Severe Sepsis

Lista Geral de Quadros, Tabelas e Figuras

Artigo I

Tabela 1. – Resultados dos principais ensaios avaliando a eficácia do manejo intensivo de hiperglicemia na UTI 26

Figura 1. – Fluxograma de controle glicêmico na UTI27

Artigo II

Tabela 1. - Characteristics of the study population in all patients and according to survival 48

Figura 1. Adjusted hazard ratio for different levels of HbA1c and hospital mortality.....50

Figura 2. Adjusted hazard ratio at various levels of BMI and hospital mortality.....51

Figura 3. Kaplan Meier survival curves stratified according to body mass index and adjusted for APACHE II and HbA1c.....52

Título

Avaliação e tratamento da hiperglicemia em pacientes críticos
Assessment and treatment of hyperglycemia in critical ill patients

Título resumido

Hiperglicemia em pacientes críticos
Hyperglycemia in critically ill patients

Marina Verçoza Viana¹

Luis Henrique Canani^{2,3}

Amanda Rodrigues Fabbrin³

Manoella Freitas Santos³

Fernando Gerchman^{2,3}

1. Serviço de Medicina Intensiva do Hospital de Clínica de Porto Alegre
2. Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre
3. Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Faculdade de Medicina

Autor correspondente: Marina Verçoza Viana
Rua Ramiro Barcelos 2350, Prédio 12, 4º andar
90035-003 - Porto Alegre, RS – Brasil

marivv@terra.com.br

Tel. Comercial: 51-33598223 Celular: 51-81149431

Descritores: glicose, cuidados críticos, diabetes mellitus, infarto do miocárdio

Descriptors: glucose, critical care, diabetes mellitus, myocardial infarction

Contagem eletrônica de palavras: 3814

Introdução

Apesar dos avanços no manejo dos pacientes com diabetes melito (DM), estes ainda apresentam um pior prognóstico após eventos isquêmicos quando comparados a pacientes sem DM.¹ A hiperglicemia no paciente crítico, mesmo na ausência de DM, também é um problema freqüente e está associada a aumento de morbidade, mortalidade.² Após o benefício em se realizar o controle glicêmico intensivo em pacientes críticos demonstrado originalmente no estudo sueco *Diabetes Insulin Glucose in Acute Myocardial Infarction* (DIGAMI), uma série de estudos foram realizados com o objetivo de se replicar esses achados em pacientes críticos com hiperglicemia em diferentes situações.³ O objetivo dessa revisão é realizar uma análise dos diferentes aspectos relacionados ao controle glicêmico do paciente crítico assim como definir o seu manejo.

Epidemiologia

Embora a freqüência de hiperglicemia hospitalar não seja conhecida em todos os serviços, estima-se que sua prevalência fique ao redor de 40%,^{2,4} sendo de 50% naqueles com sepse.⁵ A hiperglicemia associa-se a um pior prognóstico em pacientes sem DM, especialmente naqueles com síndrome coronariana aguda ou acidente vascular cerebral, não sendo o mesmo consistentemente demonstrado para aqueles com DM. O grau e o tempo de exposição à hiperglicemia são os principais fatores prognósticos.⁴

Patogênese

A hiperglicemia por si só poderia ter papel etiológico no prognóstico dos pacientes críticos, ou ser apenas um marcador de gravidade do paciente. Os mecanismos para desenvolvimento de hiperglicemia nesses pacientes incluem a liberação de hormônios contra o estresse (corticóides e catecolaminas), de mediadores da inflamação, além da administração de corticóide, vasopressores e glicose em soluções parenterais.⁴⁻⁶ Como consequência dessa resposta ao estresse ocorre inibição da liberação de insulina e de sua ação, intensificando a gliconeogênese, a glicogenólise e inibindo a captação tecidual de glicose dependente de insulina.⁶

Acredita-se que a hiperglicemia leva a um desequilíbrio do sistema imune e da resposta inflamatória que se torna inespecífica, resultando em estresse oxidativo, disfunção mitocondrial, morte celular e injúria tecidual com consequente falência de órgãos.^{4, 6-7}

Impacto da obesidade e do controle glicêmico prévio na hiperglicemia aguda

A obesidade e DM estão frequentemente relacionadas.⁸ Os desfechos de pacientes obesos em situações agudas como infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca parecem melhor que em pacientes não obesos. Em procedimentos de revascularização do miocárdio (percutâneo e cirúrgico) pacientes com sobrepeso e obesos apresentaram melhores resultados. Em pacientes com sepse quanto maior índice de massa corporal, maior o tempo de ventilação mecânica e de internação na UTI; porém, sem correlação com mortalidade.⁹

O papel da obesidade no prognóstico de pacientes críticos ainda não está definido, pois os resultados ainda são controversos ¹⁰. Existe uma tendência, contudo, a um melhor desfecho para os pacientes obesos ¹¹⁻¹³. Contudo, um estudo observacional prospectivo não encontrou associação entre obesidade e mortalidade, mas reforçou a associação entre a primeira e DM. Nesse mesmo estudo, a presença de DM foi forte preditor de falência orgânica e mortalidade.¹⁰

A necessidade de avaliação do status glicêmico prévio a internação na UTI (Unidade de Terapia Intensiva), através da medida da hemoglobina glicada (HbA1c), tem sido sugerida, principalmente em pacientes que não tem diagnóstico prévio de DM.¹⁴ O racional para essa estratégia consiste no fato de que pacientes com DM parecem ter um comportamento diferente em relação à hiperglicemia e mortalidade, pois nessa população não foi demonstrado associação entre elas.¹⁵⁻¹⁶ Nesse sentido, um estudo retrospectivo mostrou que pacientes críticos com HbA1c >7% tiveram maior mortalidade quando tiveram um controle glicêmico rigoroso.¹⁶ Ademais, um estudo sugeriu que os níveis de HbA1c se correlacionam com a hiperglicemia durante a internação na UTI.¹⁷ O níveis de HbA1c também se mostraram preditores de mortalidade em um estudo realizado com paciente com DM e sepsis.¹⁸

Benefício do controle glicêmico rigoroso na UTI

Uma série de ensaios clínicos foi realizada com o objetivo de se avaliar o benefício de se atingir um controle glicêmico rigoroso no paciente crítico.¹⁹⁻²²

Em um ensaio clínico randomizado conduzido pelo grupo belga de Leuven (tabela 1), o controle glicêmico rigoroso atingido com insulina

endovenosa (glicemia entre 80-110 mg/dl) mostrou redução de mortalidade de 32% quando comparado a um controle glicêmico mais flexível (180-215 mg/dl) em uma unidade tratamento intensivo (UTI) cirúrgica.¹⁹ Na tentativa de se replicar estes achados, o mesmo grupo conduziu um ensaio clínico em pacientes internados em uma UTI clínica, entretanto sem demonstrar redução de mortalidade o controle intensivo da glicemia levou ao desmame precoce da ventilação e a redução de necessidade de terapia de substituição renal.²⁰

Outros estudos não têm demonstrado uma redução de morbimortalidade ao se realizar o controle glicêmico rigoroso com insulina endovenosa. O estudo *Efficacy of Volume Substitution and Insulin Therapy in Severe Sepsis* (VISEP), que avaliou controle glicêmico e ressuscitação volêmica com colóides, foi interrompido precocemente devido a potenciais efeitos adversos relacionados à hipoglicemia.²¹ Em uma meta-análise onde se realizou a compilação de 29 ensaios clínicos randomizados não se demonstrou redução de mortalidade com o uso de protocolos de insulino terapia.²² Por outro lado, uso intensivo de insulina endovenosa foi consistentemente associado a aumento de risco para hipoglicemia.²² O *NICE-SUGAR*, maior estudo já realizado com este objetivo, randomizou 6104 pacientes e comparou duas estratégias de controle glicêmico com insulino terapia na UTI (grupo controle; alvo de glicemia até 180 mg/dl vs grupo intervenção, alvo de glicemia entre 81 e 108 mg/dl).²³ Neste estudo, o tratamento intensivo foi associado à mortalidade por causas cardiovasculares, apresentando uma diferença absoluta de 5,8% (P=0,02).²³ Uma meta-análise realizada após o *NICE-SUGAR*, incluindo apenas os estudos com delineamento adequado não mostrou benefício com o controle glicêmico rigoroso e confirmou o maior risco de hipoglicemia com essa estratégia. Um

dos fatores que pode justificar a diferença dos resultados é a quantidade de calorias parenterais administradas nos pacientes dos estudos belga. Nestes, as calorias administrada foram significativamente maiores que nos demais, sugerindo um benefício de um controle glicêmico rigoroso quanto maior a oferta de calorias parenterais.²⁴

A avaliação do benefício do controle glicêmico estrito em determinados grupos (peri-operatório, patologias neurológicas, sépticos) foi realizada em estudos específicos menores e através de análise de subgrupo dos grandes estudos e não há evidência de qualidade mostrando benefício do controle glicêmico.²⁵

Situações Específicas

Após cirurgias

Em pacientes cirúrgicos, um estudo que incluiu 263 pacientes submetidos à cirurgia vascular mostrou uma redução de desfecho composto (morte, infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca).²⁶ O controle glicêmico moderado (110-150 mg/dL) durante toda internação hospitalar comparado com cuidados usuais em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca mostrou redução de infecção de 6% e de fibrilação atrial de 12% a favor do grupo intervenção. Não houve diferença de mortalidade entre os dois grupos.²⁷ Outros estudos, contudo, falharam em mostrar benefício mesmo nesse subgrupo de pacientes.²⁵

Após acidente vascular cerebral

Na avaliação de pacientes com acidente vascular, foram avaliados 933 pacientes e não houve benefício com uso do controle glicêmico rigoroso. Entretanto este estudo foi interrompido devido à dificuldade em incluir pacientes, diminuindo dessa forma seu poder.²⁸ Estes achados foram confirmados por outros autores que comparam o controle glicêmico agressivo (alvo de glicose <130 mg/dL) e o usual (glicose <200 mg/dL) em 46 pacientes com acidente cerebral vascular isquêmico.²⁹ Contudo, outro estudo comparando controle glicêmico rigoroso (<126 mg/dL) e usual (<180 mg/dL) em 50 pacientes não diabéticos com acidente vascular cerebral isquêmico mostrou diferença no estado neurológico quando avaliado pela *escore* do *National Institutes of Health* em 30 dias.³⁰

Após Infarto do Miocárdio

Na avaliação de pacientes após infarto agudo do miocárdio, em 5 de 6 ensaios clínicos o controle glicêmico intensivo não foi associado a benefício de mortalidade. No estudo DIGAMI, os pacientes foram randomizados a infusão de insulina e glicose nas primeiras 24 horas de hospitalização seguido por administração subcutânea de insulina de ação intermediária e curta 4 vezes ao dia por pelo menos 3 meses ou tratamento padrão do DM a critério da equipe assistencial. Alto risco cardíaco foi definido por 2 dos critérios a seguir: idade ≥ 70 anos, história de infarto prévio, história de insuficiência cardíaca ou uso de digital. Os pacientes foram pré estratificados em 4 grupos: 1. ausência de uso de insulina + baixo risco cardíaco, 2. uso prévio de insulina + baixo risco cardíaco, 3. ausência de uso de insulina + alto risco cardíaco, 4. uso prévio de insulina + alto risco cardíaco. Demais aspectos relacionados ao manejo do infarto agudo do miocárdio foram similares entre os grupos. Embora o grupo

intervenção que recebeu a infusão apresentou discreta redução de mortalidade em relação ao grupo controle no hospital (9,1 vs 11,1%; NS), 3 meses (12,4% VS 15,6%; NS) e 1 ano após o infarto agudo do miocárdio (18,6% VS 26,1%; P=0,0273), somente a mortalidade 1 ano após o infarto foi significativamente menor no grupo intervenção (redução relativa de mortalidade de 28%; IC 95% 8-45%), tornando questionável se o benefício foi devido ao manejo agudo na UTI ou pelo controle intensivo realizado posteriormente. Quando analisada a mortalidade nos grupos de risco pré-estratificados, a maior redução de mortalidade ocorreu no grupo que nunca havia recebido insulina anteriormente. Nesse grupo, a redução relativa de mortalidade foi de 51% (19-70% p =0,004) em um ano.³

Um segundo estudo foi realizado avaliando três estratégias diferentes de controle glicêmico em pacientes com DM e infarto agudo do miocárdio. O uso de infusão contínua de glicose, insulina e potássio foi avaliado em 940 pacientes com infarto agudo do miocárdio submetidos à angioplastia. Não foi demonstrado o benefício encontrado no primeiro estudo.³¹ Uma meta-análise de 11 ensaios clínicos randomizados envolvendo mais de 23.000 pacientes com infarto agudo do miocárdio não demonstrou benefício em se utilizar este tipo de protocolo.³²

Impacto da variabilidade glicêmica em pacientes críticos

Pacientes críticos costumam apresentar grandes flutuações em suas glicemias. O uso de vasopressor, corticóides e de dietas enterais e parenterais intermitentes ou contínuas e suas interrupções devido a procedimentos faz com que a necessidade de insulino-terapia do paciente crítico assim como seus

níveis glicêmicos sofra grandes oscilações.³³⁻³⁴ A magnitude dessas flutuações pode ser estimada e os índices de variabilidade resultantes dessa análise têm sido utilizados para avaliar o impacto das flutuações da glicemia no prognóstico do paciente crítico.

Estudos retrospectivos mostram uma relação entre uma maior variabilidade glicêmica e um aumento na mortalidade.^{33, 35-36} O estudo realizado por Krinsley mostrou que independente do nível médio de glicemia, a mortalidade era sempre maior no grupo que apresentava maior variabilidade.³⁶ Pacientes críticos com maior variabilidade da glicemia tinham uma chance de mortalidade intra-hospitalar cinco vezes maior do que aqueles que apresentavam menor variabilidade.³³

Estes resultados sugerem que a utilização de índices de variabilidade do controle glicêmico possa ser útil em reduzir a morbimortalidade da hiperglicemia no paciente crítico. Ensaio clínico serão necessários para confirmar esta hipótese. Contudo uma análise retrospectiva do banco de dados de Leuven, não mostrou diferença de variabilidade entre o grupo de controle glicêmico intensivo com o controle convencional, mas reafirmou que os pacientes com maior flutuação glicêmica apresentam pior desfecho.³⁷

Monitorização da glicemia no paciente crítico

Uma das principais limitações no controle glicêmico dos pacientes críticos é a forma de mensuração da glicose. A maioria dos protocolos baseia suas medidas na glicose capilar ou sangue arterial de forma intermitente, utilizando-se para isto glicosímetros a beira do leito que apresentam uma acurácia moderada podendo, eventualmente, ser prejudicial ao paciente crítico.

Os erros de aferição podem ser ainda maiores quanto maior a gravidade dos pacientes. No paciente crítico, que normalmente encontra-se em catabolismo e com o metabolismo acelerado, a extração de glicose do capilar pelo tecido é maior. Tendo em vista que o mesmo paciente apresenta baixa perfusão periférica, a relação de glicose que é ofertada na periferia é menor ainda e torna esta extração de glicose pelo capilar periférico mais eficiente. Em consequência, a medida capilar torna-se menos representativa da glicemia arterial e de compartimentos centrais.³⁸

Um estudo comparando a medida através do método de glicose oxidase e uso do glicosímetro mostrou uma taxa de erro de 13%, sendo que na maioria das vezes esse último superestimava a glicemia arterial.³⁹ Por outro lado, outro estudo demonstrou que durante episódios de hipoglicemia em pacientes críticos ocorre concordância entre a medida da glicose capilar com relação à medida laboratorial.⁴⁰

Ao questionar as razões das diferenças nos resultados encontrados entre os estudos dos grupos de Leuven e os demais estudos, a forma de monitorizar a glicose costuma ser apontada como uma diferença metodológica importante (tabela 1). Nos estudos do grupo belga, a maioria das medidas era de glicemia arterial realizada através de aparelhos analisadores de gases que são mais precisos e também fornecem o resultado do potássio sérico. Dessa forma, podia-se também evitar a hipocalcemia causada pela insulino-terapia. Entretanto, esse método não é disponível na maioria dos centros de terapia intensiva.

Uma estratégia para compreender de maneira mais adequada o impacto que o controle glicêmico tem na terapêutica do paciente crítico é a monitorização contínua da glicose em tempo real. Além de ser uma estratégia que pode antever a evolução para hipo e hiperglicemia no paciente crítico, determinando de maneira clara ajustes de dose de insulina, a monitorização contínua pode auxiliar em reduzir a variabilidade da glicose, fator que é independentemente associado à mortalidade em pacientes críticos.³³

A monitorização da glicose de forma contínua é feita através de sensor colocado no subcutâneo e que mede a glicose intersticial a cada 10 s e envia os resultados ao monitor (*Continuous Glucose Monitoring System; CGMS*) que registra uma média a cada 5 minutos.³³ O uso do CGMS foi avaliado em pacientes críticos e mostrou uma correlação elevada (coeficiente de correlação 0,85 a 0,89) com a medida de glicose arterial.⁴¹⁻⁴² A ocorrência de quedas e elevações de glicose foi notada de forma mais precoce, uma a duas horas antes, com o CGMS. Nenhum evento adverso aconteceu e houve boa tolerância por parte dos pacientes quanto ao seu uso.⁴¹⁻⁴³ Em outro estudo que comparou a monitorização tradicional e o uso de CGMS em pacientes críticos mostrou uma redução em 9,9% do risco absoluto de hipoglicemia com o uso da monitorização contínua.⁴⁴

Conclusões e Recomendações

A realização de controle glicêmico em pacientes críticos acrescenta a rotina assistencial mais um cuidado para um perfil de paciente bastante complexo. Apesar de estudos observacionais e alguns estudos de intervenção

sugerirem que o controle glicêmico intensivo na UTI possa reduzir a mortalidade, estudos recentes não confirmaram estes achados.

Os resultados contraditórios dos estudos podem ser explicados por diferenças na rotina de assistência e no perfil do paciente crítico assistido em diferentes UTIs utilizado. Pacientes com DM, por exemplo, parecem ter menos benefício com controle glicêmico mais estrito.^{15-16, 45} Por outro lado, pacientes com indicação de nutrição parenteral podem ter benefício com uso de um controle mais estrito.²⁴ O impacto do aumento da incidência de hipoglicemias resultante do controle glicêmico intensivo também não está definido no paciente crítico, podendo ser apenas ser um marcador de gravidade ou estar diretamente relacionado a eventos nesses pacientes. Estudos recentes em pacientes ambulatoriais com DM também têm mostrado resultados semelhantes ao *NICE-SUGAR* com aumento de mortalidade de causa cardiovascular em pacientes com controle glicêmico intensivo.¹

Dessa forma, as atuais evidências mostram que existe um alvo glicêmico ideal para os pacientes criticamente enfermos e que esse alvo deva ser particularizado para cada paciente. A figura sugere um fluxograma para os cuidados com a glicemia do paciente crítico. Além disso, os métodos utilizados para atingir as metas propostas são freqüentemente ineficazes, como ilustrado pelo estudo *NICE-SUGAR* em que menos de 50% dos pacientes no grupo intervenção alcançou o alvo glicêmico planejado. O uso e a padronização de novos métodos de monitorização de glicose podem auxiliar a alcançar o nível glicêmico desejado, possivelmente, de forma mais segura. Sendo assim, os autores sugerem como meta de controle valores de glicemia entre 140 e 180 mg/dL como a utilizada no grupo controle do estudo *NICE SUGAR*. Além disso,

deve-se utilizar o melhor instrumento disponível para monitorização da glicose na assistência do paciente crítico com hiperglicemia.

REFERÊNCIAS

- 1.Zoungas S, Patel A, Chalmers J, de Galan BE, Li Q, Billot L, et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med.* 2010;363(15):1410-8.
- 2.Qaseem A, Humphrey LL, Chou R, Snow V, Shekelle P. Use of intensive insulin therapy for the management of glycemic control in hospitalized patients: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2011;154(4):260-7.
- 3.Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Ryden L. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. *Circulation.* 1999;99(20):2626-32.
- 4.Langouche L, Van den Berghe G. Glucose metabolism and insulin therapy. *Crit Care Clin.* 2006; 22(1):119-29, vii.
- 5.Mizock BA. Alterations in fuel metabolism in critical illness: hyperglycaemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2001;15(4):533-51.
- 6.Montori VM, Bistrian BR, McMahon MM. Hyperglycemia in acutely ill patients. *JAMA.* 2002;288(17):2167-9.
- 7.Turina M, Fry DE, Polk HC, Jr. Acute hyperglycemia and the innate immune system: clinical, cellular, and molecular aspects. *Crit Care Med.* 2005;33(7):1624-33.
- 8.Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA.* 2003;289(1):76-9.

9. Amundson DE, Djurkovic S, Matwyoff GN. The obesity paradox. *Crit Care Clin.* 2010;26(4):583-96.
10. Slynkova K, Mannino DM, Martin GS, Morehead RS, Doherty DE. The role of body mass index and diabetes in the development of acute organ failure and subsequent mortality in an observational cohort. *Crit Care.* 2006;10(5):R137.
11. Tremblay A, Bandi V. Impact of body mass index on outcomes following critical care. *Chest.* 2003;123(4):1202-7..
12. Oliveros H, Villamor E. Obesity and mortality in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis. *Obesity (Silver Spring).* 2008;16(3):515-21.
13. Peake SL, Moran JL, Ghelani DR, Lloyd AJ, Walker MJ. The effect of obesity on 12-month survival following admission to intensive care: a prospective study. *Crit Care Med.* 2006;34(12):2929-39..
14. Kavanagh BP, McCowen KC. Clinical practice. Glycemic control in the ICU. *N Engl J Med.* 23 2010;363(26):2540-6.
15. Whitcomb BW, Pradhan EK, Pittas AG, Roghmann MC, Perencevich EN. Impact of admission hyperglycemia on hospital mortality in various intensive care unit populations. *Crit Care Med.* 2005;33(12):2772-7.
16. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart GK, Taori G, et al. The interaction of chronic and acute glycemia with mortality in critically ill patients with diabetes. *Crit Care Med.* 2011;39(1):105-11.
17. Cely CM, Arora P, Quartin AA, Kett DH, Schein RM. Relationship of baseline glucose homeostasis to hyperglycemia during medical critical illness. *Chest.* 2004;126(3):879-87.

18. Gornik I, Gornik O, Gasparovic V. HbA1c is outcome predictor in diabetic patients with sepsis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;77(1):120-5.
19. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001;345(19):1359-67.
20. 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(5):449-61..
21. 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;358(2):125-39..
22. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA.* 2008;300(8):933-44.
23. 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;360(13):1283-97.
24. Marik PE, Preiser JC. Toward understanding tight glycemic control in the ICU: a systematic review and metaanalysis. *Chest.* 2010;137(3):544-51.
25. Kansagara D, Fu R, Freeman M, Wolf F, Helfand M. Intensive insulin therapy in hospitalized patients: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2011;154(4):268-82.
26. Subramaniam B, Panzica PJ, Novack V, Mahmood F, Matyal R, Mitchell JD, et al. Continuous perioperative insulin infusion decreases major cardiovascular events in patients undergoing vascular surgery: a prospective, randomized trial. *Anesthesiology.* 2009;110(5):970-7..

27. Leibowitz G, Raizman E, Brezis M, Glaser B, Raz I, Shapira O. Effects of moderate intensity glycemic control after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2010;90(6):1825-32.
28. Gray CS, Hildreth AJ, Sandercock PA, O'Connell JE, Johnston DE, Cartledge NE, et al. Glucose-potassium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycaemia: the UK Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST-UK). *Lancet Neurol.* 2007;6(5):397-406..
29. Bruno A, Kent TA, Coull BM, Shankar RR, Saha C, Becker KJ, et al. Treatment of hyperglycemia in ischemic stroke (THIS): a randomized pilot trial. *Stroke.* 2008;39(2):384-9..
30. Staszewski J, Brodacki B, Kotowicz J, Stepień A. Intravenous insulin therapy in the maintenance of strict glycemic control in nondiabetic acute stroke patients with mild hyperglycemia. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2011;20(2):150-4.
31. van der Horst IC, Zijlstra F, van 't Hof AW, Doggen CJ, de Boer MJ, Suryapranata H, et al. Glucose-insulin-potassium infusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: the glucose-insulin-potassium study: a randomized trial. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(5):784-91.
32. Zhao YT, Weng CL, Chen ML, Li KB, Ge YG, Lin XM, et al. Comparison of glucose-insulin-potassium and insulin-glucose as adjunctive therapy in acute myocardial infarction: a contemporary meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart.* 2010;96(20):1622-6.
33. Ali NA, O'Brien JM, Jr., Dungan K, Phillips G, Marsh CB, Lemeshow S, et al. Glucose variability and mortality in patients with sepsis. *Crit Care Med.* 2008;36(8):2316-21.

- 34.Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart G, Stow P. Circadian rhythm of blood glucose values in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2007;35(2):416-21.
- 35.Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart G. Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients. *Anesthesiology.* 2006;105(2):244-52.
- 36.Krinsley JS. Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2008;36(11):3008-13.
- 37.Meyfroidt G, Keenan DM, Wang X, Wouters PJ, Veldhuis JD, Van den Berghe G. Dynamic characteristics of blood glucose time series during the course of critical illness: effects of intensive insulin therapy and relative association with mortality. *Crit Care Med.* 2010;38(4):1021-9.
- 38.Fahy BG, Coursin DB. Critical glucose control: the devil is in the details. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(4):394-7.
- 39.Hoedemaekers CW, Klein Gunnewiek JM, Prinsen MA, Willems JL, Van der Hoeven JG. Accuracy of bedside glucose measurement from three glucometers in critically ill patients. *Crit Care Med.*2008;36(11):3062-6.
- 40.Kanji S, Buffie J, Hutton B, Bunting PS, Singh A, McDonald K, et al. Reliability of point-of-care testing for glucose measurement in critically ill adults. *Crit Care Med.* 2005;33(12):2778-85.
- 41.Corstjens AM, Ligtenberg JJ, van der Horst IC, Spanjersberg R, Lind JS, Tulleken JE, et al. Accuracy and feasibility of point-of-care and continuous blood glucose analysis in critically ill ICU patients. *Crit Care.* 2006;10(5):R135.

42.Piper HG, Alexander JL, Shukla A, Pigula F, Costello JM, Laussen PC, et al. Real-time continuous glucose monitoring in pediatric patients during and after cardiac surgery. *Pediatrics*. 2006;118(3):1176-84.

43.Clarke WL, Anderson S, Farhy L, Breton M, Gonder-Frederick L, Cox D, et al. Evaluating the clinical accuracy of two continuous glucose sensors using continuous glucose-error grid analysis. *Diabetes Care*. 2005;28(10):2412-7..

44.Holzinger U, Warszawska J, Kitzberger R, Wewalka M, Miehsler W, Herkner H, et al. Real-time continuous glucose monitoring in critically ill patients: a prospective randomized trial. *Diabetes Care*. 2010;33(3):467-72..

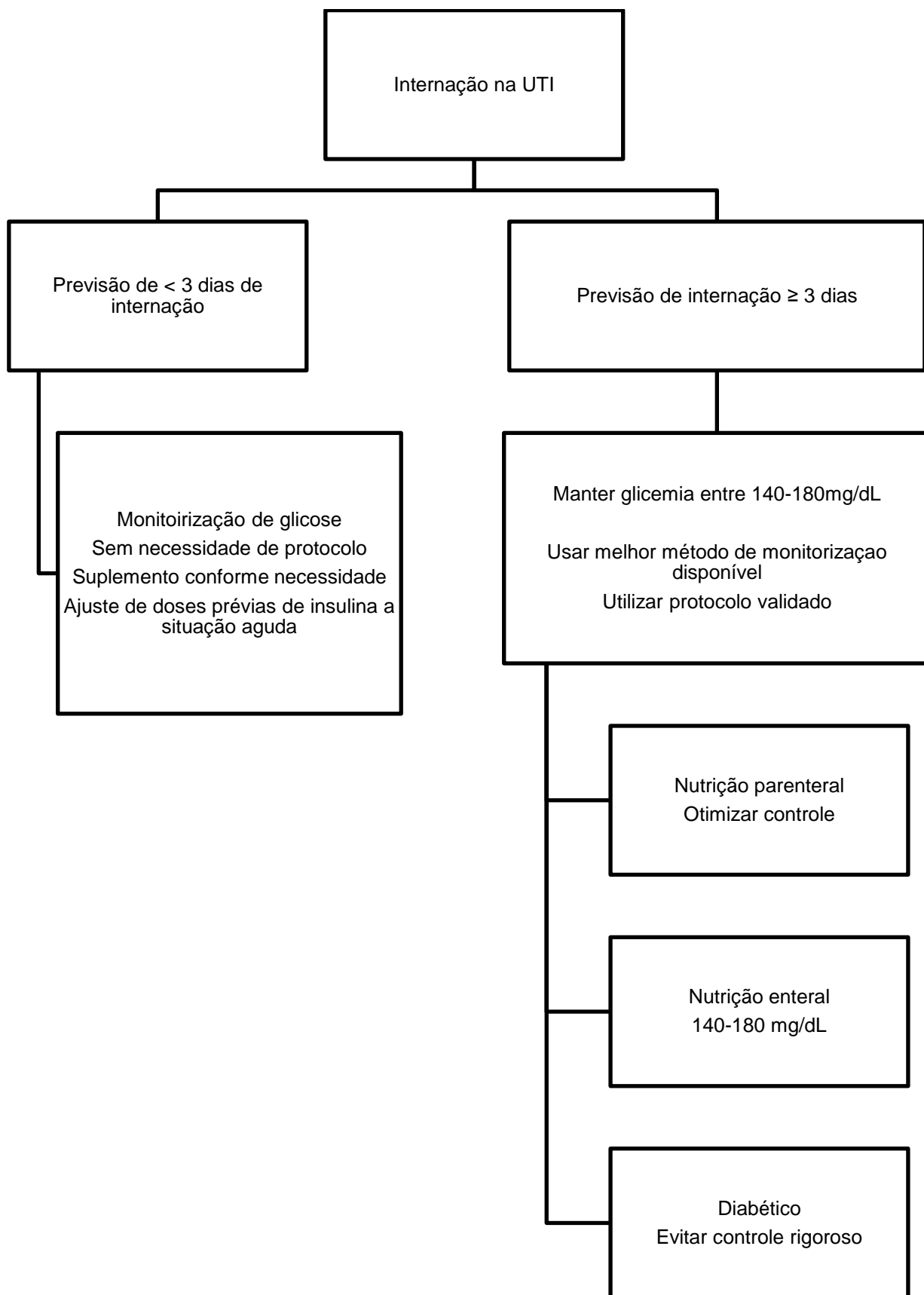
45.Graham BB, Keniston A, Gajic O, Trillo Alvarez CA, Medvedev S, Douglas IS. Diabetes mellitus does not adversely affect outcomes from a critical illness. *Crit Care Med*.2010;38(1):16-24..

Tabela 1. Resultados dos principais ensaios avaliando a eficácia do manejo intensivo de hiperglicemia na UTI

Estudo	Leuven 1 (n=1548)	Leuven 2 (n=1200)	NICE SUGAR (n=6100)
UTI	Cirúrgica	Clínica	Mista
Grupo Controle	180-215 mg/dl	180-215 mg/dl	140-180 mg/dL
Grupo Intervenção	<110 mg/dl	<110 mg/dl	<108 mg/dL
Monitorização	AG	AG/HC	AG/AL/GS
Medida da glicose	Arterial	Arterial	Arterial/capilar*
Tipo de Nutrição	Parenteral/enteral	Parenteral/enteral	Enteral
Aporte calórico (24-h)	1100 kcal	1100 kcal	800 kcal
Protocolo de insulina	Acesso central	Acesso central	Qualquer via
Mortalidade	Redução 3%	Sem efeito	Aumento 3%
Hipoglicemia (GI vs GC)	GI 7 vs GC 1	GI 7 vs GC 1	GI 13 vs GC 1

* No estudo NICE-SUGAR a medida de glicose era proveniente de cateter arterial sempre que possível, sendo desencorajada a medida de glicemia capilar.

GI: grupo intervenção, GC: grupo controle, HC: hemocue, AG: analisador de gás, AL: análise em laboratório, GS: glicosímetro



CONTRASTING EFFECTS OF PREEXISTING HYPERGLYCEMIA AND
INCREASED BODY SIZE ON HOSPITAL MORTALITY IN CRITICALLY ILL
PATIENTS: A PROSPECTIVE STUDY

Marina V Viana, MD¹

Rafael B Moraes, MD¹

Amanda R Fabbrin²

Manoella S Freitas²

Vanessa B Torman, MS³

Silvia R Vieira, MD¹

Jorge L Gross, MD²

Luis H Canani, MD²

Fernando Gerchman, MD²

From Intensive Care Unit¹, Endocrine Division² and Statistical Department³ of
Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Federal University of Rio Grande do Sul,
Porto Alegre, Brazil.

Corresponding author:

Marina Verçoza Viana, MD

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2350– 13° andar, 90035-003 – Porto Alegre, RS – Brazil

Phone/FAX +55 51 3326 11778 e-mail: marivv@terra.com.br

Key words: diabetes mellitus, glycated hemoglobin, obesity, critical illness,
mortality

ABSTRACT

Objective: In order to understand how glycemic control and body size affects survival in critical illness, we analyzed the relationship of preexisting hyperglycemia by HbA1c and body size by BMI, with hospital mortality in patients recently admitted to an intensive care unit (ICU).

Design: A prospective cohort study

Setting: The ICU of Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil.

Patients Critically ill patients (n=199) aged 18 years or older who were admitted to ICU from April to August 2011. Patients with hyperglycemic crisis and with hemoglobinopathies were excluded.

Interventions: Medical history, weight, height, physiologic variables, HbA1c, plasma C-reactive protein and lactate levels were collected during the first 24-h of admission at ICU. Patients were followed through hospital discharge (16 [8-28] days; median [P25-75]).

Measurements and Main Results: There was no difference between HbA1c of survivors and non survivors (5.7% [5.3%-6.3%] vs 5.8%[5.2-6.5]; P=0.729). In contrast, BMI was higher in survivors than in non survivors (27.2 ± 7.3 vs 24.7 ± 5 kg/m² P=0.031). While using cubic spline analysis the risk of hospital mortality significantly increases in patients with HbA1c higher than 9.3% compared to those with lower levels (hazard ratio = 1.74; 95% confidence interval with Bonferroni correction 1.49–2.80). In contrast, a non-linear relationship between BMI and risk of hospital mortality was found. This risk increased with decreasing

BMI in those with normal/underweight and in those with obesity, but not in those with overweight. By Cox's proportional hazard model adjusted by APACHE 2 score and HBA1c levels, the risk of hospital mortality progressively decreased with increasing BMI levels (BMI<20 vs 20-23.9, P= 0.032; BMI <20 vs 24-34.9, P=0.010; BMI <20 vs ≥ 35 kg/m², P=0.032).

Conclusions: Our data suggests that significant hyperglycemia before admission at ICU is a risk factor for hospital mortality. In contrast, increasing BMI confers an advantageous effect against mortality in critical illness.

INTRODUCTION

Diabetes (DM) and obesity are well defined risk factors for cardiovascular disease and mortality (1,2). Both diseases have assumed an epidemic proportion in the last decades (1,3). As a consequence, the increasing admission rates for patients who have obesity and/or DM in Intensive Care Unit (ICU) have become a concern for the intensivist (4).

A body scope of evidence has defined a poor glycemic control as a negative prognostic factor in critical illness (5,6). This association is especially true in those without past known history of DM, but it is not well defined in those with previously DM history (7-9). It is also not clear how glycemic control before admission in ICU affects the prognosis of the critically ill.

Measurements of glycosylated hemoglobin (HbA1c) are widely employed for estimation of averaged glucose levels over a 2- to 3-month period, and provide a method for assessing previous glycemic control (10). Recently, the American Diabetes Association has proposed the utilization of HbA1c to identify patients with prediabetes (PDM) and DM (11). Since HbA1c reflects previous glycemic control, it could be used in order to understand the relationship between antecedent hyperglycemia and morbimortality in critical ill recently admitted patients (10,11). Recent data have linked higher Hba1c levels with increased mortality in ICU (12).

Obesity is considered a risk factor for development of DM (1,3). The impact of obesity as prognostic factor in critical ill patients is controversial and possibly influenced by the presence of DM (13). Some studies which explored

retrospective data have attempted to identify a link between body size, estimated by body mass index (BMI), and morbimortality in critical illness (14, 15). In two of these studies, no association was found between obesity and outcomes in ICU (14,15). In one study, low BMI was associated with increased mortality (15). In contrast, a prospective study has found an increased mortality in overweight and obese patients (16).

In order to address this issue, we investigated first how antecedent hyperglycemia is a determinant of morbidity and mortality in patients recently admitted to the ICU. Second, how body size affects hospital mortality in critical ill patients.

METHODS

Study Design

This is a prospective observational study developed at the ICU of Hospital de Clínicas de Porto Alegre, a 750 bed teaching hospital of Federal University of the state of Rio Grande do Sul, Brazil. Written informed consent was obtained from each participant or surrogate, and the study was approved by the Institutional Review Board.

Study Population and Data Source

Critical ill patients aged 18 years and older who were first admitted to the ICU between April 1st, 2011, and August 22^{sd}, 2011, were eligible for inclusion. The study population represented a convenience sample (determined only by investigator availability for the period of study). Patients with hyperglycemic crisis (diabetic ketoacidosis, or hyperglycemic osmolar states) and those with hemoglobinopathies were excluded.

At baseline, clinical and demographic data were collected which included a detailed medical past history, data regarding corticosteroid and vasopressor therapy, mechanical ventilation support and renal replacement therapy. Physiology and laboratory data were collected for calculation of Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) and Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score (17-18). Supine height (in centimeters) and weight (in kilograms) routinely measured in ICU admission were used to calculate BMI as weight (kilograms)/height² (meters).

Glucose (hexokinase), ultrasensitive C-reactive protein (enzymatic colorimetric), lactate (turbidimetric) and HbA1c (HPLC - Tosoh 2.2 Plus HbA1c; Tosoh Corporation, Tokyo, Japan) were measured within 24 hours of ICU admission. HbA1c is certified by National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) (<http://www.ngsp.org/prog/index.html>) and also by International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) aligned. The Hospital de Clínicas de Porto Alegre Clinical Pathology Department is a participant in and meets the standards of the HbA1c External Quality Assurance Program (19).

Based on HbA1c levels patients were categorized according to the American Diabetes Association as having normal glucose tolerance $\leq 5.7\%$, prediabetes (PDM) 5.7- 6.4% and DM $\geq 6.5\%$ (11). Patients with previous history of DM were also classified as having DM independent of HbA1c levels. Patients were divided in four categories according to BMI based definition of the World Health Organization as underweight ($<18.5 \text{ kg/m}^2$), normal weight ($18.5\text{--}24.9 \text{ kg/m}^2$), overweight ($25\text{--}29.9 \text{ kg/m}^2$), obese class I and II ($30\text{--}39.9 \text{ kg/m}^2$), and extreme obesity ($>40 \text{ kg/m}^2$) (20).

Data analysis and statistical methods

Statistical analyses were performed using PASW Statistics 18 and R package 2.13.2 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, <http://www.R-project.org>) software. Data are presented as means \pm SD, median (P25-75) or absolute numbers (%). To compare demographic, clinical and laboratory data, *t test for independent samples*, Mann Whitney test or chi square test were used as appropriate. Correlations were performed with the

Pearson's or Spearman's correlation tests. Kaplan-Meier event free survival curves were used to compare the probability of hospital mortality according to different BMI strata. Cox regression models incorporating cubic spline with four knots were used as exploratory data analysis for visual assessment of the functional relationship between BMI, HbA1c and mortality while adjusting for APACHE II score (Reinhard Furrer, Douglas Nychka and Stephen Sain (2012). fields: Tools for spatial data. R package version 6.6.3) (21). Based on some cut points tested, the study sample was grouped according to different BMI levels (BMI ≤ 20 kg/m²; BMI 20-23.9 kg/m²; BMI 24-34.9 kg/m²; BMI ≥ 35 kg/m²) and Cox's proportional hazard models were used to estimate the risk of hospital mortality (dependent variable) for each one. Then the spline was adjusted with the estimated risks to better understand the relationship with BMI (22). A two sided *P* value < 0.05 was considered significant.

RESULTS

Patients Characteristics

The study group comprised 199 patients, of whom 111 (55.8%) were males and 88 (44.2%) were females. The overall hospital mortality was 43.2% during a median 16 (8-28) days of follow up. Table 1 list the characteristics of all patients at study comparing those who survived or did not survived. The two groups did not differ regarding gender, comorbidities, previous DM history, glucose tolerance and HbA1c levels. The number of days at hospital prior to ICU admission, APACHE and SOFA scores, plasma lactate levels and the proportion of patients that needed mechanical ventilation, hemodialysis and vasopressor supports were higher in the non-survivors than in the survivors. Age and C-reactive protein levels also tended to be higher, while BMI was lower in non-survivors compared to survivors.

A total of 149 (74.9%) patients had no prior history of DM. However, a significant proportion of them seemed to have previously abnormal glucose metabolism (PDM 51 [34.2%] and DM 16 [10.7%]). Normal weight was present in 43.7% of patients. Excess weight was observed in 50.3% of them (overweight 33.1%, obese 13.2% and extreme obese 4%), while underweight in 6%.

Relationship between glycemic control before admission at intensive care unit, total hemoglobin, body size and prognostic factors of mortality in critical ill patients

Since, the relationship of HbA1c and mortality could be confounded by BMI, anemia or other factors, the correlations of HbA1c with total hemoglobin, BMI and severity scores were analyzed. There was a weak correlation of HbA1c with hemoglobin ($r=0.160$; $P=0.025$) and BMI ($r=0.218$; $P=0.007$). HbA1c was not related to plasma lactate ($r=-0.107$; $P=0.135$) and C-reactive protein levels ($r=0.046$; $P=0.050$) as well as to APACHE II ($r=0.004$; $P=0.958$) and SOFA scores ($r=-0.056$; $P=0.449$).

Body size estimated by BMI was also not related to plasma lactate ($r=-0.077$; $P=0.352$), C-reactive protein ($r=0.107$; $P=0.196$), APACHE II ($r=-0.081$; $P=0.334$) or SOFA scores ($r=-0.024$; $P=0.634$).

Relationship between HbA1c, body size and morbidity in critical ill patients recently admitted to a mixed intensive care unit

While using HbA1c to classify patients in normal, PDM and DM, we were able to analyze if increasing abnormal glucose metabolism was related with increasing morbidity at ICU. The needs for mechanical ventilation (normal vs PDM vs DM; $P=0.894$), vasopressor support (normal vs PDM vs DM; $P=0.460$) and renal replacement therapy (normal vs PDM vs DM; $P=0.583$) did not differ by progressive abnormal glucose metabolism. The needs for these requirements were also not different from the lower to the higher BMI levels.

Relationship between chronic glycemic control, body size and mortality in critical ill patients recently admitted to a mixed intensive care unit

There was no difference between HbA1c levels of survivors and non survivors (Table 1). When analyzed only the subgroup of patients with past known history of DM, there was also no difference of HbA1c levels between survivors and non survivors (6.70% [5.8-8.5] vs 6.8% [5.9-8.1]; P=0.846).

In order to better analyze the relationship between HbA1c, BMI and hospital mortality during follow-up we used cubic spline analysis. This statistical approach allowed to graphically quantifying how the risk of hospital mortality, expressed as hazard ratio, varies along different levels of HbA1c and BMI. The risk of hospital mortality significantly increased in patients with HbA1c levels ≥ 9.3 compared to those with lower HbA1c levels (Figure 1). Nevertheless, the risk of hospital mortality was not linear with BMI. Those subjects with BMI between 24 and 30 kg/m^2 did not have increase hospital mortality (Figure 2). The in-hospital mortality increase among those with BMI between 20 and 24 kg/m^2 , and it decreased among those with BMI $>30 \text{ kg/m}^2$. As an example in the lower range of body size, patients with BMI $< 23 \text{ kg/m}^2$ had 40% (hazard ratio =1.4) more risk of in-hospital mortality in comparison to those with BMI $\geq 23 \text{ kg/m}^2$. In the higher range of body size, patients with BMI $< 33 \text{ kg/m}^2$ had twice (hazard ratio =2.0) the risk of in-hospital mortality than those with BMI $\geq 33 \text{ kg/m}^2$. The lowest hospital mortality was observed among the subjects with the higher BMI (Figure 2).

Based on the observation described above (figure 2), we were able to stratified the study sample in four groups by BMI (group 1: BMI <20 , group 2: 20-23.9, group 3: 24-34.9, group 4: $\geq 35 \text{ kg/m}^2$) and compared them by multivariate Cox regression analysis. In comparison with group 1, the mortality

progressively decreased with increasing BMI while adjusting for HbA1c and APACHE II score (figure 3).

DISCUSSION

Our results suggest a non-linear relationship between glycemic control before admission at ICU, body size and hospital mortality. This risk significantly increases with HbA1c above 9.3%. It also progressive increases in those patients with a BMI below 24 kg/m², having no association with mortality in overweight patients, while progressive decreasing in those with a BMI above 35 kg/m². The weak correlation of HbA1c and BMI suggest an independent effect of these metabolic parameters as prognostic factors in critically ill patients.

Previous studies suggest that increased HbA1c levels are a negative prognostic marker in patients with DM admitted to an ICU (12). As DM is usually asymptomatic in early stages, many patients may not be aware of this disease when admitted in ICU (23). In our sample 44.9% of participants with abnormal glucose metabolism had no previous history of PDM or DM. In a retrospective study preexisting hyperglycemia affected the relationship between acute glycemia and mortality, suggesting a significant interaction between chronic and acute glycemic control (9). Although ICU preadmission HbA1c was not different in survivors and nonsurvivors, HbA1c higher than 7.0% with less stringent glycemic control was associated with decreased mortality. We also did not detected differences of ICU preadmission HbA1c levels between survivors and non-survivors by classical statistical comparisons. However, by using Cox regression models incorporating cubic spline with four knots we were able to detect an increased risk for mortality for those with significant hyperglycemia (HbA1c above 9.3%).

Although our data do not suggest that body size interacts with previous glycemic control in determining hospital mortality, BMI was significantly associated with this outcome. Our findings confirmed those found in other studies, suggesting that there is a relationship between body size and mortality in critical ill patients (15, 24,25). Although we looked if this finding could be explained by other factors such as requirement for mechanical ventilation, renal replacement therapy or use of vasopressor, our data suggest this relationship is independent of these morbidities.

Explanations for decreased mortality in obese patients admitted in the ICU are unclear. A hypothesis is that obese patients have lower threshold for ICU admission compared with normal-weight patients. As a consequence, obese patient may have a better prognosis from ICU admission. However, we found that mortality differences were still present and obesity was associated with protection against hospital death after adjusting for APACHE II score. We have also being able to better understand this relationship using cubic spline analysis which allow to analyze how the risk of hospital death varies along the study sample BMI distribution, suggesting that this relationship is not linear.

There are some limitations to our study. First, the results of HbA1c were known by medical staff involved with assistance of the study patients which could affect the management of these patients. However, at Hospital de Clínicas de Porto Alegre the ICU staff follows a protocol with very well known targets for acute glycemic control as proposed in recent guidelines that do not routinely take in account HbA1c for this care (26). Second, body size was estimated by the team involved in patient care in ICU. These could result in some variability in body size measurement. However, the staff is well trained in

this procedure and we do not believe that this would change our findings. Lastly, there were few patients with extreme obesity, making difficult to quantify the impact of BMI > 40 kg/m² in mortality. However, a recent study suggested no increased risk of mortality between extreme obesity and normal-weighted patients (27).

CONCLUSION

In conclusion, our study has shown that preexisting hyperglycemia (HbA1c > 9.3%) increases the risk for hospital mortality in critically ill patients. Moreover, underweight and low-normal weight patients presented a decreased survival rate in comparison with those who were overweight and obese. As prevalence of DM and obesity are increasing, it becomes important to the intensive care physician to better understand the impact of these conditions in the ICU setting and to develop strategies to improve care of these patients. Further studies are needed to build a strategy for glucose and obesity management in ICU.

REFERENCES

1. Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, et al.:The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *Lancet* 2011;378: 804-814.
2. Triches C, Schaan BD, Gross JL, Azevedo MJ:[Macrovascular diabetic complications: clinical characteristics, diagnosis and management]. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2009;53: 698-708.
3. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, et al.:Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA* 2003;289: 76-79.
4. Esper AM, Martin GS:The impact of cormorbid conditions on critical illness. *Crit Care Med* 2011;39: 2728-2735.
5. Whitcomb BW, Pradhan EK, Pittas AG, Roghmann MC, Perencevich EN:Impact of admission hyperglycemia on hospital mortality in various intensive care unit populations. *Crit Care Med* 2005;33: 2772-2777.
6. Montori VM, Bistran BR, McMahon MM:Hyperglycemia in acutely ill patients. *JAMA* 2002;288: 2167-2169.
7. 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: 16-24.
8. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, et al.:Blood glucose concentration and outcome of critical illness: the impact of diabetes. *Crit Care Med* 2008;36: 2249-2255.

9. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, et al.:The interaction of chronic and acute glycemia with mortality in critically ill patients with diabetes. *Crit Care Med* 2011;39: 105-111.
10. Cely CM, Arora P, Quartin AA, Kett DH, Schein RM:Relationship of baseline glucose homeostasis to hyperglycemia during medical critical illness. *Chest* 2004;126: 879-887.
11. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011;34 Suppl 1: S62-69.
12. Gornik I, Gornik O, Gasparovic V:HbA1c is outcome predictor in diabetic patients with sepsis. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;77: 120-125.
13. Slynkova K, Mannino DM, Martin GS, Morehead RS, Doherty DE:The role of body mass index and diabetes in the development of acute organ failure and subsequent mortality in an observational cohort. *Crit Care* 2006;10: R137.
14. Ray DE, Matchett SC, Baker K, Wasser T, Young MJ:The effect of body mass index on patient outcomes in a medical ICU. *Chest* 2005;127: 2125-2131.
15. Tremblay A, Bandi V:Impact of body mass index on outcomes following critical care. *Chest* 2003;123: 1202-1207.
16. Goulenok C, Monchi M, Chiche JD, Mira JP, Dhainaut JF, Cariou A:Influence of overweight on ICU mortality: a prospective study. *Chest* 2004;125: 1441-1445.
17. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE:APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13: 818-829.

18. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al: The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996;22: 707-710.
19. Consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1C measurement: the American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, and the International Diabetes Federation. *Diabetes Care* 2007;30: 2399-2400.
20. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res* 1998;6 Suppl 2: 51S-209S.
21. Heinzl H, Kaider A: Gaining more flexibility in Cox proportional hazards regression models with cubic spline functions. *Comput Methods Programs Biomed* 1997;54: 201-208.
22. Williams BA, Mandrekar JN, Mandrekar SJ, et al: Technical Report Series No. 79: Finding optimal cutpoints for continuous covariates with binary and time-to-event outcomes. Department of Health Science Research, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, 2000.
23. Kavanagh BP, McCowen KC: Clinical practice. Glycemic control in the ICU. *N Engl J Med* 2010;363: 2540-2546.
24. Oliveros H, Villamor E: Obesity and mortality in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16: 515-521.

25. Peake SL, Moran JL, Ghelani DR, Lloyd AJ, Walker MJ: The effect of obesity on 12-month survival following admission to intensive care: a prospective study. *Crit Care Med* 2006;34: 2929-2939.
26. Qaseem A, Humphrey LL, Chou R, Snow V, Shekelle P: Use of intensive insulin therapy for the management of glycemic control in hospitalized patients: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2011;154: 260-267.
27. Martino JL, Stapleton RD, Wang M, et al.: Extreme obesity and outcomes in critically ill patients. *Chest* 2011;140: 1198-1206.

Table 1. Characteristics of the study population in all patients and according to survival

	All patients	Survivors	Non- Survivors	P
Age (Years)	58 ± 17.3	56 ± 17.4	61 ± 17	0.052
Males	111 (55.8)	65 (57.5)	46 (53.5)	0.570
Days at hospital before ICU	3 (1-11)	2.5 (1-8)	6 (1-16)	<0.001
APACHE	20.65 ± 8.6	17.6 ± 7.9	24.8 ± 7.8	<0.001
SOFA	7 (3-10)	5 (2-9)	8 (6-13)	<0.001
Comorbidities				
COPD	32 (16.2)	20 (18)	12 (14)	0.443
CHF	21 (10.7)	12 (10.8)	9 (10.5)	0.938
HIV	13 (6.6)	6 (5.4)	7 (8.1)	0.443
Body Mass Index (kg/m ²)	26,3 ± 6.62	27.2 ± 7.3	24.7 ± 5	0.031
Previous DM history	50 (25)	26 (23)	24 (27.9)	0.430
Glucose tolerance				0.359
Normal	92 (46.2)	51 (45.1)	41 (47.7)	
Prediabetes	63 (31.7)	40 (35.4)	23 (26.7)	
Diabetes	44 (22.1)	22 (19.5)	22 (25.6)	
HbA1c (%)	5.7(5.2–6.4)	5,7 (5.3 – 6.3)	5,8 (5.2 – 6.5)	0.729
Plasma glucose (mg/dL)	122 (97–163)	122 (99 – 160)	120 (95 – 167)	0.909
Lactate (mmol/L)	1.2 (0.8–2.4)	1.0 (0.7 – 1.7)	2 (1 – 3.9)	<0.001
C-reactive protein (mg/dL)	92 (31.5–194)	87 (27.5 – 150.4)	102 (44 -234)	0.067
Mechanical ventilation	137 (68.8)	69 (61.1)	68 (79.1)	0.008
Hemodialysis	45 (22.6)	15 (13.3)	30 (34.9)	<0.001
Vasopressor support	103 (51.8)	39 (34.5)	64 (74.4%)	<0.001

Data are means ± SD, median (P25 – P75), n (%). COPD –chronic obstructive pulmonary disease; CHF – congestive heart failure; HIV – human immunodeficiency virus

Figure Legends

Figure 1

Adjusted hazard ratio for different levels of HbA1c and hospital mortality. Hazard ratios >1 indicate higher risk for those with higher levels of HbA1c. Dashed lines represent a 95% interval confidence for each point of HbA1c. Results were obtained by multivariable Cox regression with cubic splines with four knots for HbA1c adjusted for APACHE II score.

Figure 2.

Adjusted hazard ratio at various levels of BMI. Risk for hospital mortality is found when hazard ratio expressed as mean (empty circle) and 95% confidence interval (dashed lines) do not cross 1. Hazard ratio >1 indicates increased risk for those with lower BMI than the one chosen for analysis. For illustration, a BMI $< 35 \text{ kg/m}^2$ is associated with an increased risk for hospital mortality than a BMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$. BMI $< 20 \text{ kg/m}^2$ is associated with a higher risk for mortality than a BMI $\geq 20 \text{ kg/m}^2$.

Figure 3.

Kaplan Meier survival curves stratified according to body mass index and adjusted for APACHE II and HbA1c. BMI <20 vs 20-23.9 kg/m^2 , $P= 0.032$; BMI <20 vs 24-34.9 kg/m^2 , $P=0.010$; BMI <20 vs $\geq 35 \text{ kg/m}^2$, $P= 0.032$.

Figure 1.

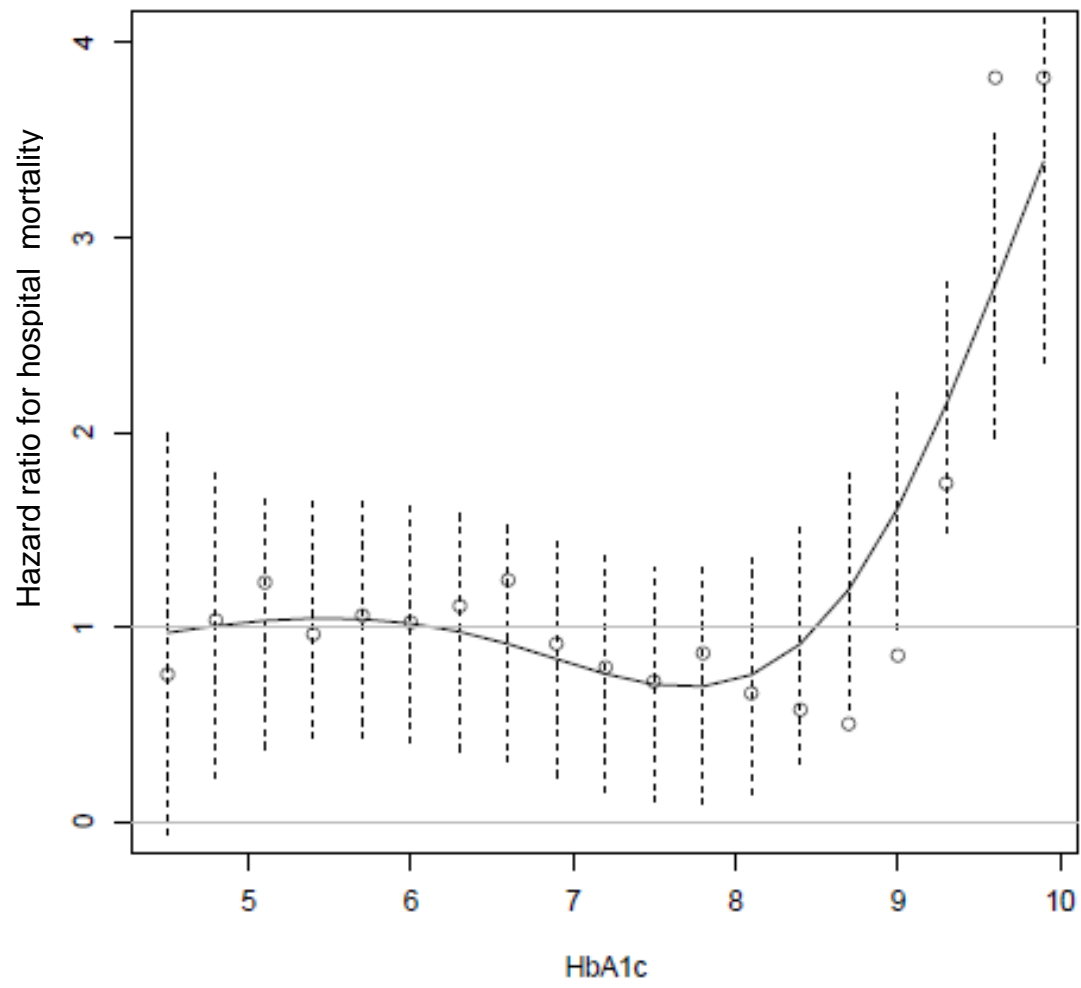


Figure 2.

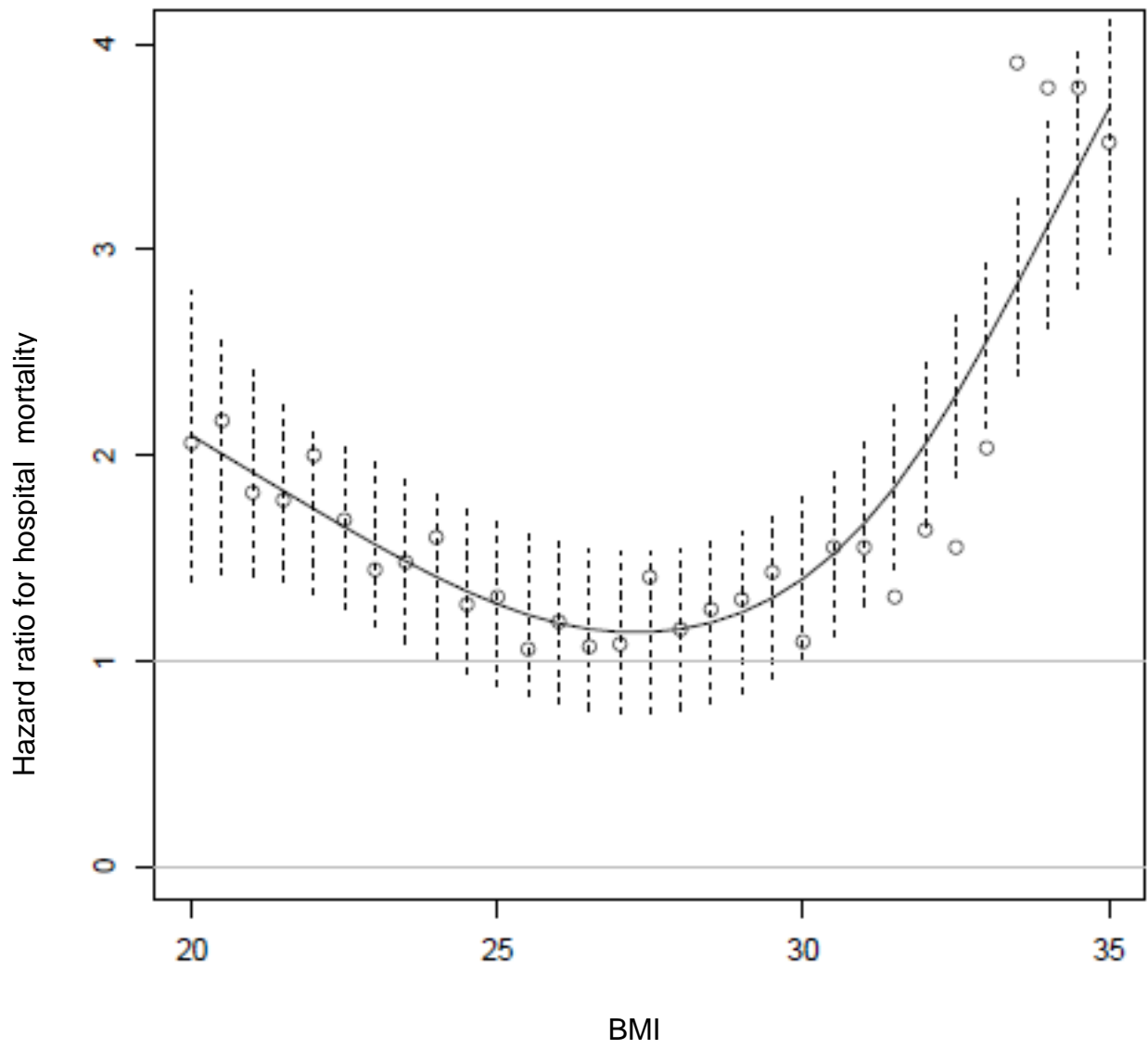


Figure 3.

