

VALOR PRONÓSTICO DE LA HIPOGLUCEMIA HOSPITALARIA

MARÍA PAULA RUSSO¹, VANINA L. PAGOTTO¹⁻³, MARIANA A. BURGOS¹, ANGÉLICA B. RUIZ¹,
MARÍA BELÉN CARDONE⁴, MARÍA FLORENCIA GRANDE RATTI^{4, 5*}

¹Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires, ²Departamento de Investigación No Esponsorizado, Hospital Italiano de Buenos Aires, ³Sección de Epidemiología, Hospital Italiano de Buenos Aires, ⁴Área de Investigación en Medicina Interna, Hospital Italiano de Buenos Aires, ⁵Investigadora Asistente, Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

Resumen **Introducción:** La hipoglucemia hospitalaria (HH) es un problema importante ya que se vincula a muerte hospitalaria, estadía prolongada y mayores costos, en personas con y sin diabetes, en área crítica y sala general, sobre todo en los casos de hipoglucemia grave. El objetivo de nuestro trabajo fue comparar la mortalidad hospitalaria, pase a área crítica y tiempo de internación en adultos con HH, según la gravedad de la misma. **Métodos:** Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva en pacientes adultos internados con hipoglucemia en el Hospital Italiano de Buenos Aires entre 2013 y 2018. Se definieron tres grupos de hipoglucemia: leve (glucemia entre 70 y 54 mg/dl), grave (glucemia < 54 mg/dl \geq 40 mg/dl) y crítica (glucemia < 40mg/dl). **Resultados:** Un total de 5994 pacientes tuvieron HH, la mayoría presentó hipoglucemia leve (72%). La hipoglucemia grave y la crítica, comparadas con la hipoglucemia leve se asociaron a una mayor mortalidad: OR 2.6 (IC95% 2.2-3.1) y 4.2 (IC95% 3.5-5.0) respectivamente; y a mayor internación en áreas de cuidados críticos: OR 1.6 (IC95% 1.4-1.9) y 3.2 (IC95% 2.6-4.0) respectivamente. No hubo diferencias en el tiempo de internación. **Discusión:** Esta información aporta evidencia en nuestro país, sobre el valor pronóstico de la hipoglucemia, cuya mayor gravedad se asocia a mayor internación en áreas críticas y mayor mortalidad hospitalaria.

Palabras clave: hipoglucemia, hospitalización, mortalidad, cuidados críticos

Abstract *Prognostic value of hospital hypoglycemia*

Background: Hospital hypoglycemia (HH) is an important problem since it is linked to hospital death, prolonged stay and higher costs, both in people with and without diabetes, in the critical area and general ward, especially in cases of severe hypoglycemia. The objective of our work was to compare hospital mortality, transfer to the critical area and hospitalization periods in adults with HH according to its severity. **Methods:** We conducted a retrospective cohort of adults hospitalized with hypoglycemia at the *Hospital Italiano de Buenos Aires* between 2013 and 2018. Three groups of hypoglycemia were defined: mild (glycemia between 70 and 54 mg/dl), severe (glycemia < 54 mg/dl and \geq 40 mg/dl) and critical (glycemia < 40mg/dl). **Results:** A total of 5994 patients had HH, the majority presented mild hypoglycemia (72%). Severe and critical hypoglycemia, compared with mild hypoglycemia, were associated with higher mortality: OR 2.6 (95%CI 2.2-3.1) and 4.2 (95%CI 3.5-5.0) respectively; and increased hospitalization in critical care areas: OR 1.6 (95%CI 1.4-1.9) and 3.2 (95%CI 2.6-4.0) respectively. There were no differences in length of stay. **Discussion:** This information provides, in our country, evidence on the prognostic value of hypoglycemia, whose greater severity is associated with increased hospitalization in critical areas and higher hospital mortality.

Key words: hypoglycemia, inpatients, mortality, critical care

PUNTOS CLAVE Conocimiento actual

- La hipoglucemia es un problema importante en los pacientes hospitalizados con o sin diabetes, ya que se vincula a muerte hospitalaria, estadía prolongada y mayores costos, sobre todo en casos de hipoglucemia grave.

Contribución del artículo

- Este estudio demuestra que la mayoría de los pacientes con hipoglucemia hospitalaria son leves y que la gravedad de la hipoglucemia se relaciona con peor pronóstico.
- Esta información es importante para gestionar los sistemas de salud haciendo foco en la prevención y detección precoz de la hipoglucemia durante la internación.

La hipoglucemia es un problema importante en los pacientes hospitalizados por su asociación con mayor morbilidad y mortalidad¹⁻⁶. La frecuencia de hipoglucemia hospitalaria (HH), según la definición y la población estudiada, varía entre 3 y 29%, con una incidencia global en ascenso en los últimos años⁶⁻¹¹. En nuestro hospital una cohorte de adultos hospitalizados presentó una prevalencia de 5%, similar a la reportada en hospitales de EE.UU., entre 4 y 5.4%^{12, 13}.

Entre los factores de riesgo de HH se mencionan la edad, la fragilidad y el uso de insulina^{14, 15}. En el ámbito hospitalario el riesgo a la hipoglucemia iatrogénica es una barrera para el correcto manejo de los trastornos de la glucemia¹⁶.

El Grupo de Estudio Internacional de Hipoglucemia, basándose en la respuesta fisiológica a la hipoglucemia y sus efectos en el flujo cerebral, la definen en tres niveles según los valores de glucosa plasmática: el nivel 1 o leve (valores ≤ 70 mg/dl), nivel 2 o hipoglucemia clínicamente significativa, o grave (valores ≤ 54 mg/dl), y nivel 3 o hipoglucemia severa o crítica (valores ≤ 40 mg/dl)^{17, 18}.

La asociación entre hipoglucemia y mortalidad en personas con diabetes es conocida tanto en el ámbito ambulatorio como hospitalario¹⁹. En pacientes hospitalizados, la hipoglucemia se vincula a muerte hospitalaria, estadía prolongada y mayores costos, en personas con o sin diabetes, en área crítica y sala general, hallándose la evidencia más fuerte de esta asociación en los casos de hipoglucemia severa^{1-6, 20}.

Hasta el momento, el conocimiento en nuestro país y región del valor pronóstico de la HH en los pacientes internados es escasa. El objetivo de nuestro trabajo fue comparar la mortalidad hospitalaria, pase a área crítica y tiempo de internación en adultos con HH según la gravedad de la misma.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva en pacientes adultos internados con hipoglucemia en el Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA) entre 2013 y 2018.

Se incluyeron pacientes adultos (mayores de 17 años) internados, que hubieran tenido al menos un episodio de hipoglucemia. Se definió como HH al valor de glucosa plasmática < 70 mg/dl. En función de dicha definición se los clasificó en tres grupos: hipoglucemia leve (valor de glucemia entre 70 y 54 mg/dl), hipoglucemia grave (valor de glucemia < 54 mg/dl y ≥ 40 mg/dl) e hipoglucemia crítica (valor de glucemia < 40 mg/dl)^{17, 18}.

Toda la información para este estudio fue recolectada desde datos secundarios administrativos de alta calidad correspondientes al sistema de atención del HIBA: la Historia Clínica Electrónica (HCE), integrada a un registro en una base de datos con un modelo relacional. Se obtuvieron los siguientes datos retrospectivos: edad, sexo, tipo de internación (programada o de urgencia), intervención quirúrgica. Se registraron las siguientes comorbilidades: cardiovasculares (infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, enfermedad vascular periférica o insuficiencia renal crónica), y enfermedad oncohematológica (tumor maligno, linfoma o leucemia). Se definió diabetes como al diagnóstico previo o conocido de dicha condición al momento de admisión. Se determinó si el paciente requirió tratamiento con insulina durante la internación y el tipo de insulina. Se definieron como variables de resultado a la necesidad de pase a unidad de cuidados críticos; los días de internación y la mortalidad intrahospitalaria.

La conducción de esta investigación fue desarrollada cumpliendo los principios éticos acordes a las normas regulatorias de la investigación en salud humana a nivel nacional e internacional. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de Protocolos de Investigación institucional (CEPI#4010). Los datos se obtuvieron de los registros electrónicos y fueron validados por médicos especialistas en Medicina Interna y Diabetes.

Se incluyeron en forma consecutiva todos los pacientes hospitalizados en el HIBA en el período de estudio. Se reportaron los datos cuantitativos como medias y desvío estándar (DE), o mediana e intervalo intercuartílico (RIC). La normalidad de los datos se verificó a través de gráficos y test Shapiro-Wilks. Se informaron los datos cualitativos como frecuencia absoluta y relativa.

Se estimó la frecuencia de cada grado de hipoglucemia en el total de los pacientes con sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC95%) estimados con la aproximación de Wilson.

Para las comparaciones entre los grupos de hipoglucemia, se utilizó para los datos cuantitativos ANOVA o Kruskal Wallis según su distribución, y para los datos cualitativos Test-Chi2 o Fisher según supuestos. Para las comparaciones múltiples se utilizó Bonferroni para los datos cualitativos y Tukey para los cuantitativos. Para evaluar si el grado de hipoglucemia fue un factor asociado a la mortalidad y a la internación en unidad de cuidados intensivos, se realizó un análisis de regresión logística múltiple considerando los confundidores descritos en la bibliografía. Se expresaron los *odds ratios* (OR) crudos y ajustados con su IC 95%. Para evaluar si la mediana del tiempo de internación se asocia a la gravedad de la hipoglucemia se realizó una regresión por cuantiles. En todos los casos se consideró como categoría de referencia a la hipoglucemia leve y tanto la grave como la crítica fueron comparadas contra la misma. El nivel de significancia

estadística fue menor al 5% y para el análisis se utilizó el *software* R versión 4.0.3.

Resultados

En el periodo de 5 años estudiado (2013-2018) se contaron 7228 internaciones de adultos que tuvieron al menos una hipoglucemia (definida como algún valor < 70 mg/dl).

Considerando la última internación, se obtuvo un total de 5994 pacientes, de los cuales 2699 fueron hombres (45%), con una mediana de edad a la internación de 68 años (RIC 51-81). La internación fue no programada (o de urgencia) en 2246 casos (37.5%). Con respecto a las comorbilidades, tenían antecedentes cardiovasculares 2449 (40.9%), insuficiencia renal crónica 1041 (17.4%), enfermedad oncohematológica 1744 (29.1%), diagnóstico de diabetes 1215 (20.3%) y requirieron tratamiento con insulina 2151 (35.9%). Presentaron recurrencia de hipoglucemia en la misma internación 1904 pacientes (31.8%).

La mediana de tiempo de internación fue 11 días (RIC 5-23) y requirieron internación en unidad crítica 3395 (56.6% IC95% 55.4-57.9). La mortalidad de los pacientes con hipoglucemia en la internación fue 1422 (23.7% IC95% 22.6-24.8).

Teniendo en cuenta la clasificación de los casos según la gravedad de la hipoglucemia, la mayoría presentó evento leve (valores entre 70 y 54 mg/dl). En la Figura 1 se observa la distribución de cada grado de hipoglucemia con su IC95%, en los pacientes internados con algún episodio de esa condición.

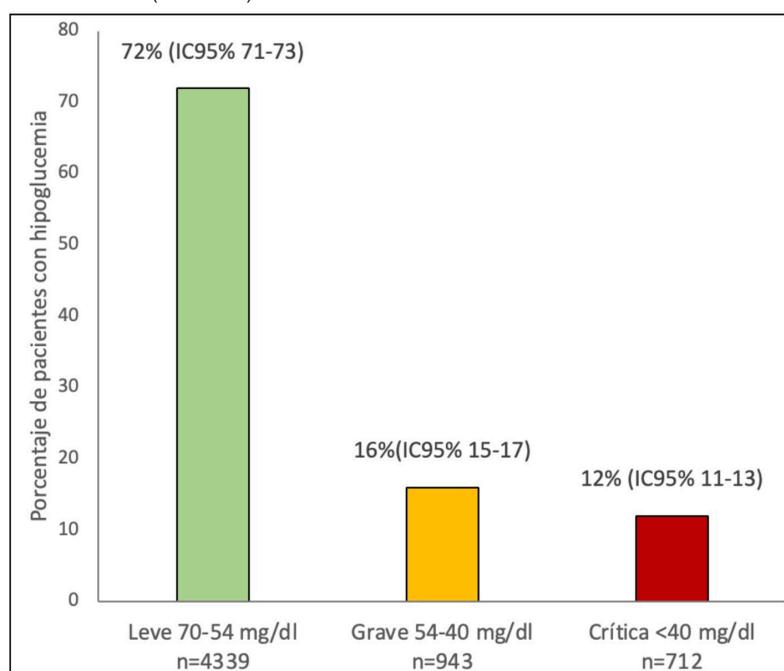
Al comparar las características de los pacientes según la gravedad de hipoglucemia, las comorbilidades fueron menos frecuentes en aquellos con hipoglucemia leve, con excepción de la comorbilidad oncohematológica. En la Tabla 1 se observan estas comparaciones.

En la Tabla 2 se muestran las frecuencias absolutas y relativas de la necesidad de internación en una unidad crítica y de muerte según la gravedad de la hipoglucemia. Se observó diferencia en la mediana de tiempo de internación en días según la gravedad de la misma (Fig. 2).

Tanto la hipoglucemia grave como la crítica, comparada con la leve se asociaron a una mayor mortalidad y mayor internación en áreas de cuidados críticos (Tabla 3).

No hubo asociación entre la mediana de tiempo de internación y la gravedad de la hipoglucemia luego del ajuste por sexo, edad, cirugía, comorbilidad cardiovascular, comorbilidad oncohematológica, diagnóstico de diabetes, tratamiento con insulina (beta hipoglucemia crítica 1.50, $p = 0.081$; hipoglucemia grave -0.41330 $p = 0.317$, siendo hipoglucemia leve la variable de referencia).

Fig. 1.— Porcentaje con su IC95% de cada categoría de hipoglucemia hospitalaria con al menos un episodio de hipoglucemia sobre el total de pacientes internados ($n = 5994$)



IC95%: intervalo de confianza del 95%; n: frecuencia absoluta

TABLA 1.– Comparación de las características demográficas y clínicas en los pacientes según la gravedad de la hipoglucemia

Características	Hipoglucemia leve (4339)	Hipoglucemia grave (943)	Hipoglucemia crítica (712)	p valor
Demográficas				
Sexo masculino n (%)	1874 (43.2)	457 (48.5)	368 (51.7)	< 0.001 ^a
Edad, años mediana (RIC)	68 (49-81)	69 (55-81)	69 (55-79)	0.306
Comorbilidades				
Diabetes a la admisión* n (%)	715 (16.5)	300 (31.8)	200 (28.1)	< 0.001 ^b
Tratamiento con insulina n (%)	1264 (29.1)	453 (48)	434 (61)	< 0.001 ^c
Comorbilidad CV n (%)	1722 (39.7)	419 (44.4)	308 (43.3)	< 0.001 ^d
Comorbilidad onco- hematológica n (%)	1311 (30.2)	254 (26.9)	179 (25.1)	0.006 ^e
Otras				
Cirugía n (%)	1769 (40.8)	407 (43.2)	377 (52.9)	< 0.001 ^f
Recurrencia de hipoglucemia n (%)	967 (22.3)	511 (54.2)	426 (59.8)	< 0.001 ^g
Internación urgente (no programada) n (%)	2686 (61.9)	636 (67.4)	498 (69.9)	< 0.001 ^h

n: frecuencia absoluta; IQR o RIC: intervalo intercuartílico; Dx: diagnóstico; CV: cardiovascular

^adiferencia entre crítica y leve (p < 0.001) y entre grave y leve (p = 0.003)

^bdiferencia entre crítica y leve (p < 0.001) y entre grave y leve (p < 0.001)

^cdiferencia entre crítica y leve (p < 0.001) y entre grave y leve (p < 0.001)

^ddiferencia entre grave y leve (p = 0.007); sin diferencia entre crítica y leve (p = 0.071)

^ediferencia entre crítica y leve (p = 0.006) y entre grave y leve (p = 0.045)

^fdiferencia entre crítica y leve (p < 0.001); sin diferencia entre grave y leve (p = 0.177)

^gdiferencia entre crítica y leve (p < 0.001) y entre grave y leve (p < 0.001)

^hdiferencia entre crítica y leve (p < 0.001) y entre grave y leve (p = 0.001)

* Diagnóstico de diabetes previo o conocida al momento de admisión, extraído de problema activo cargado en historia clínica electrónica, según clasificación internacional de enfermedades CIE-11

TABLA 2.– Frecuencias absolutas y relativas de la necesidad de traslado a unidad de cuidados intensivos y de muerte con sus intervalos de confianza del 95% en los pacientes según la severidad de la hipoglucemia

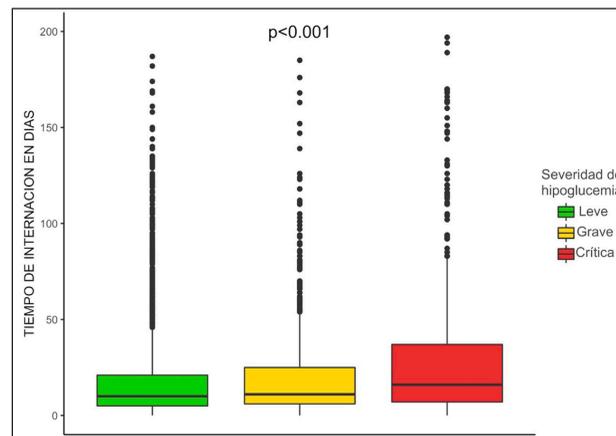
	Hipoglucemia leve n = 4339		Hipoglucemia grave n = 943		Hipoglucemia crítica n = 712		p valor
	N (%)	IC95%	N (%)	IC95%	N (%)	IC95%	
UCI	2195 (50.6)	49.1-52.1	619 (65.6)	62.5-68.7	581 (81.6)	78.5-84.4	< 0.001*
Muerte	764 (17.6)	16.8-18.8	330 (35)	31.9-38.1	328 (46.1)	42.3-48.8	< 0.001*

UCI: unidad de cuidados intensivos; IC95%: intervalo de confianza del 95%

¥Diferencia estadísticamente significativa entre hipoglucemia grave y crítica (p < 0.001), entre leve y crítica (p < 0.001) y entre leve y grave (p < 0.001)

*Diferencia estadísticamente significativa entre hipoglucemia grave y crítica (p < 0.001), entre leve y crítica (p < 0.001) y entre leve y grave (p < 0.001)

Fig. 2.– Tiempo de internación según gravedad de hipoglucemia hospitalaria



IQR o RIC: rango intercuartílico

Hipoglucemia leve: mediana 10 (IQR 5-21); Hipoglucemia grave: mediana 11 (IQR 6-25); Hipoglucemia crítica: mediana 16 (IQR 7-37)

TABLA 3.— Evaluación de la asociación entre la gravedad de la hipoglucemia y la muerte y la necesidad de internación en unidad de cuidados críticos

Resultado	OR (IC9%)	p valor	ORa (IC95%) [†]	p valor
Muerte				
Hipoglucemia leve	referencia			
Hipoglucemia grave	2.5 (2.2-2.9)	< 0.001	2.6 (2.2-3.1)	< 0.001
Hipoglucemia crítica	4.0 (3.4-4.7)	< 0.001	4.2 (3.5-5.0)	< 0.001
UCI				
Hipoglucemia leve	referencia			
Hipoglucemia grave	1.9 (1.6-2.2)	< 0.001	1.6 (1.4-1.9)	< 0.001
Hipoglucemia crítica	4.3 (3.6-5.3)	< 0.001	3.2 (2.6-4.0)	< 0.001

UCI: unidad de cuidados intensivos; OR: odds ratio; ORa: Odds ratio ajustado; IC95%: intervalo de confianza del 95%

[†]Modelo ajustado por sexo, edad, cirugía, comorbilidad cardiovascular, comorbilidad oncohematológica, diagnóstico de diabetes, tratamiento con insulina

Discusión

En el período del estudio, entre 2013 y 2018, hubo 5994 adultos que tuvieron al menos un episodio de hipoglucemia con una edad promedio de 68 años, similar al informado en otro registro de HH en España y EE.UU.^{6,13} y esperable, dado que la literatura reconoce a la edad como factor de riesgo²¹.

Solo el 20% de los pacientes que tuvieron HH tenían diagnóstico de diabetes previo a la internación, una prevalencia similar a la descrita en trabajos en otros centros^{6, 22}. Esto refuerza el concepto ya descrito, de que la mayoría de los pacientes con hipoglucemia en la internación no tienen diagnóstico de diabetes previo y registrado a la admisión¹³, lo que no significa que no tengan diabetes, debido al probable sub-registro o inicio de la diabetes como cuadros de cetoacidosis. Si bien no es posible explorar causalidad, es un dato que llama la atención, y una explicación tentativa de las hipoglucemias críticas en pacientes no diabéticos podría ser el uso de insulina o bien hipoglucemias secundarias a sepsis. Otra característica, y en concordancia con otros estudios⁶, es que un 40% de los que presentaron hipoglucemia tenían antecedentes cardiovasculares.

Por otro lado, 1 de cada 3 pacientes con hipoglucemia tenía indicada insulino terapia, porcentaje similar al estudio mencionado previamente¹³. Estos datos son relevantes ya que la insulino terapia es un factor predisponente para hipoglucemia en el ámbito hospitalario⁷.

La recurrencia de hipoglucemia dentro de la misma internación fue 32%, similar a la encontrada en un estudio realizado en EE.UU., entre un 24% y 37%²³.

En lo que respecta al pronóstico de los pacientes, más de la mitad fueron ingresados en un área crítica en algún momento. En este sentido, la estadía hospitalaria

fue de 11 días, similar a la registrada en hospitales de España y EE.UU.^{6, 13}. La mortalidad hospitalaria de nuestra población fue 24%. Esta cifra es superior a la reportada en España (10%), aunque la mayoría de estos estudios incluyeron a pacientes internados en sala general y no en unidades críticas^{6, 13}. Por otro lado, otro estudio realizado en pacientes con hipoglucemia secundaria al uso de insulina en EE.UU. informó una mortalidad similar². En el estudio de intervención GOVEPAZ, realizado en personas hospitalizadas con diabetes, se encontró asociación entre mortalidad hospitalaria e hipoglucemia, y se apoya la idea, aún controvertida, de una relación de causa y efecto²⁴. Un estudio multicéntrico realizado en pacientes con *shock séptico* demostró mayor mortalidad en los que presentaron hipoglucemia (< 70 mg/dl), y que no tuvieron diagnóstico de diabetes²⁵.

La mayoría de los episodios de hipoglucemia fueron leves (72%), con un 16% de hipoglucemia grave y un 12% de hipoglucemia crítica, una distribución similar a la encontrada en el estudio de EE.UU. (71.7%, 19.5%, y 8.8% respectivamente)¹³. Este gradiente en frecuencia de hipoglucemias, con una menor proporción de hipoglucemias graves y críticas es similar a lo descrito en otras instituciones de salud^{20, 26}.

Evaluando los diferentes niveles de la gravedad de los episodios de hipoglucemia, observamos que a niveles inferiores hay mayor prevalencia de diabetes, de uso de insulina y de recurrencia de hipoglucemia. El estudio NICE-SUGAR realizado en pacientes críticos, tuvo hallazgos similares al observar más tasa de hipoglucemia a mayor intensificación en el uso de insulino terapia²⁷. En el mismo sentido, se comunicó una asociación entre mayor uso de insulina y valores más bajos de hipoglucemia en un estudio realizado en el Reino Unido²⁰.

Otro dato importante a resaltar en nuestros pacientes fue que a mayor gravedad de la hipoglucemia, hubo mayor tasa de pase a áreas críticas y mayor mortalidad, si bien no se observaron diferencias en el tiempo de internación. En un estudio realizado en pacientes con diabetes internados en un hospital de Birmingham se observaron diferencias en la estadía hospitalaria promedio (5.9 vs. 17 días) y también una diferencia en la mortalidad (5% vs. 10%) de acuerdo al grado de hipoglucemia²⁰.

Una revisión sistemática de estudios observacionales concluyó que no había evidencia suficiente para asegurar una asociación entre hipoglucemia y mala evolución de los pacientes, a excepción de la hipoglucemia grave en enfermos críticos, donde se encontró asociación con mayor mortalidad²⁸.

Las limitaciones que presenta este trabajo son propias de su carácter retrospectivo y realizado en un solo centro, pudiendo existir datos faltantes o sub-registrados en la HCE. Por otro lado, algunos datos que hubieran sido de interés obtener, lo que no fue factible, como tipo y duración de la diabetes, asociación temporal entre la indicación de insulina y el evento de hipoglucemia, el uso de otras drogas asociadas (por ejemplo corticoides), y conocer si hubo síntomas o no asociados a la hipoglucemia y cómo influye eso en el pronóstico²⁹. Pese a estas limitaciones, la información obtenida aquí aporta evidencia en nuestro país, sobre el valor pronóstico de la hipoglucemia, cuya mayor gravedad se asocia a mayor internación en áreas críticas y mayor mortalidad hospitalaria. Esta información es importante para gestionar los sistemas de salud haciendo foco en la prevención, y/o detección precoz de la hipoglucemia durante la internación.

Agradecimientos: Los autores agradecemos al Área de Investigación en Medicina Interna por el soporte metodológico, y al Dr. Javier Pollán como jefe del Servicio de Clínica Médica por el apoyo general para el proyecto. Adicionalmente, al Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires por el programa ESIN (de EEstudiantes de grado en proyectos de Investigación). Dejamos constancia que Angélica Belén Ruiz y María Belén Cardone han colaborado en la comunicación y difusión de este proyecto como estudiantes de grado de carrera medicina en el Congreso SAM-SAMIG 2021.

Se obtuvo financiación parcial para la realización de este estudio, ya que el proyecto resultó ganador de las Becas de Investigación del Servicio de Clínica Médica 2021.

Conflicto de intereses. Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Akirov A, Grossman A, Shochat T, Shimon I. Mortality among hospitalized patients with hypoglycemia: insulin related and noninsulin related. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 416-24.
2. Garg R, Hurwitz S, Turchin A, Trivedi A. Hypoglycemia, with or without insulin therapy, is associated with increased mortality among hospitalized patients. *Diabetes Care* 2013; 36: 1107-10.
3. 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.
4. Krinsley JS, Grover A. Severe hypoglycemia in critically ill patients: risk factors and outcomes. *Crit Care Med* 2007; 35: 2262-7.
5. Curkendall S, Natoli J, Alexander C, Nathanson B, Haidar T, Dubois R. Economic and clinical impact of inpatient diabetic hypoglycemia. *Endoc Pract* 2009; 15: 302-12.
6. Zapatero A, Gómez-Huelgas R, González N, et al. Frequency of hypoglycemia and its impact on length of stay, mortality, and short-term readmission in patients with diabetes hospitalized in internal medicine wards. *Endocr Pract* 2014; 20: 870-5.
7. Brodovicz KG, Mehta V, Zhang Q, et al. Association between hypoglycemia and inpatient mortality and length of hospital stay in hospitalized, insulin-treated patients. *Curr Med Res Opin* 2013; 29: 101-7.
8. 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.
9. Vikas PV, Chandrakumar A, Dilip C, Suriyaprakash TNK, Thomas L, Surendran R. Incidence and risk factors of hypoglycemia among Type 2 diabetic patients in a South Indian hospital. *Diabetes Metab Syndr* 2016; 10: S22-5.
10. Luethi N, Cioccarri L, Eastwood G, et al. Hospital-acquired complications in intensive care unit patients with diabetes: a before-and-after study of a conventional versus liberal glucose control protocol. *Acta Anaesthesiol Scand* 2019; 63: 761-8.
11. Hanna M, Balintescu A, Glassford N, et al. Glycemic lability index and mortality in critically ill patients-A multicenter cohort study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2021; 65: 1267-75.
12. Russo MP, Grande Ratti MF, Bonella MB, Elizondo C, Giunta DH. Treatment of hyperglycaemia during hospitalization and its association with inpatient mortality. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2021; 68: 290-2.
13. Abusamaan MS, Klonoff DC, Mathioudakis N. Predictors of time-to-repeat point-of-care glucose following hypoglycemic events in hospitalized patients. *J Diabetes Sci Technol* 2020; 14: 526-34.
14. Kagansky N, Levy S, Rimon E, et al. Hypoglycemia as a predictor of mortality in hospitalized elderly patients. *Arch Inter Med* 2003; 163: 1825-9.
15. Carey M, Boucai L, Zonszein J. Impact of hypoglycemia in hospitalized patients. *Curr Diab Rep* 2013; 13: 107-13.
16. Queale WS, Seidler AJ, Brancati FL. Glycemic control and sliding scale insulin use in medical inpatients with diabetes mellitus. *Arch Int Med* 1997; 157: 545-52.
17. Cryer PE. Hypoglycemia, functional brain failure, and brain death. *J Clin Invest* 2007; 117: 868-70.
18. International Hypoglycaemia Study Group. Glucose concentrations of less than 3.0 mmol/l (54 mg/dl) should be reported in clinical trials: a joint position statement of the american diabetes association and the European association for the study of diabetes. *Diabetes Care* 2017; 40: 155-7.
19. Jensen MH, Dethlefsen C, Hejlesen O, Vestergaard P. Association of severe hypoglycemia with mortality for people with diabetes mellitus during a 20-year follow-up in Denmark: a cohort study. *Acta Diabetol* 2020; 57: 549-58.
20. Nirantharakumar K, Marshall T, Kennedy A, Narendran

- P, Hemming K, Coleman JJ. Hypoglycaemia is associated with increased length of stay and mortality in people with diabetes who are hospitalized. *Diabet Med* 2012; 29: e445-8.
21. Hulkower RD, Pollack RM, Zonszein J. Understanding hypoglycemia in hospitalized patients. *Diabetes Manag* 2014; 4: 165-76.
 22. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2017. *Diabetes Care* 2018; 41: 917-28.
 23. Araque KA, Kadayakkara DK, Gigauri N, et al. Reducing severe hypoglycaemia in hospitalised patients with diabetes: early outcomes of standardised reporting and management. *BMJ Open Qual* 2018; 7: e000120.
 24. Dei Cas A, Aldigeri R, Ridolfi V, et al. A performance score of the quality of inpatient diabetes care is a marker of clinical outcomes and suggests a cause-effect relationship between hypoglycaemia and the risk of in-hospital mortality. *Diabetes Metab Res Rev* 2020; 36: e3347.
 25. Kushimoto S, Abe T, Ogura H, et al. Impact of blood glucose abnormalities on outcomes and disease severity in patients with severe sepsis: an analysis from a multi-center, prospective survey of severe sepsis. *PLoS One* 2020; 15: e0229919.
 26. 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.
 27. Finfer S, Chittock DR, Su SY-S, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360: 1283-97.
 28. Carvalho RC, Nishi FA, Ribeiro TB, França GG, Aguiar PM. Association between intra-hospital uncontrolled glycemia and health outcomes in patients with diabetes: a systematic review of observational studies. *Curr Diabetes Rev* 2021; 17: 304-16.
 29. Cryer PE. Mechanisms of hypoglycemia-associated autonomic failure and its component syndromes in diabetes. *Diabetes* 2005; 54: 3592-601.