

ARTÍCULO DE REFLEXIÓN

DOI: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.61890>

Manejo de pacientes diabéticos hospitalizados

Management of diabetes in hospitals

Recibido: 11/01/2017. Aceptado: 17/04/2017.

Alejandro Román-González^{1,2} • Andrés Cardona² • Johnayro Gutiérrez² • Andrés Palacio^{3,4}¹ Hospital Universitario San Vicente Fundación - Departamento de Endocrinología Clínica y Metabolismo - Medellín - Colombia.² Universidad de Antioquia - Facultad de Medicina - Departamento de Medicina Interna - Sección Endocrinología y Diabetes - Medellín - Colombia.³ Universidad Pontificia Bolivariana - Sede Medellín - Facultad de Medicina - Departamento de Medicina Interna - Medellín - Colombia.⁴ Clínica Integral de Diabetes - Departamento de Control y Educación en Diabetes - Medellín - Colombia.

Correspondencia: Alejandro Román-González. Departamento de Endocrinología Clínica y Metabolismo, Hospital Universitario San Vicente Fundación. Calle 64 No. 51D-154, bloque 6 de pensionados, Oficina Endocrinología y Diabetes. Teléfono: +57 4 4441333. Correo electrónico: alejoroman@gmail.com.

| Resumen |

La diabetes es una enfermedad con importante prevalencia en todo el mundo. Se calcula que cerca de 415 millones de personas la padecen en la actualidad y que para el año 2040 esta cifra aumentará poco más del 50%. Debido a esto, se estima que gran parte de los ingresos por urgencias serán de pacientes diabéticos o sujetos a los cuales esta patología se les diagnosticará en dicha hospitalización; esta situación hace necesario conocer los lineamientos y las recomendaciones de las guías para el manejo intrahospitalario de los pacientes con hiperglucemia.

El pilar fundamental del manejo hospitalario de diabetes es la monitorización intensiva, junto con la educación al paciente y la administración de insulina. El control glicémico es clave debido a que disminuye complicaciones intrahospitalarias. Cabe resaltar que el control estricto puede llevar a hipoglucemias, por lo que los episodios deben ser debidamente documentados y su causa corregida de inmediato.

Palabras clave: Diabetes *mellitus*; Insulina; Fosfato de sitagliptina; incretinas (DeCS).

| Abstract |

Diabetes is a disease with significant prevalence worldwide. According to the latest estimates, about 415 million people suffer from this condition and this figure will almost double by 2040. For this reason, a large part of emergency admissions will be related to diabetic patients or subjects who will be diagnosed with this pathology while hospitalized. Hospital-related hyperglycemia due to stress, medications and parenteral nutrition are also a common finding. In consequence, it is imperative for health care providers to become familiar with inpatient hyperglycemia management.

Intensive glucose monitoring, patient education and insulin administration are essential for treating this condition. Glycemic control is fundamental as it decreases nosocomial complications. It should be noted that strict control may lead to hypoglycemia, so episodes should be properly documented and their cause corrected immediately.

Keywords: Diabetes *mellitus*; Insulin; Sitagliptin Phosphate; Incretins (MeSH).

.....
Román-González A, Cardona A, Gutiérrez J, Palacio A. Manejo de pacientes diabéticos hospitalizados. Rev. Fac. Med. 2018;66(3):385-92. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.61890>.

.....
Román-González A, Cardona A, Gutiérrez J, Palacio A. [Management of diabetes in hospitals]. Rev. Fac. Med. 2018;66(3):385-92. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.61890>.

Introducción

La diabetes es una enfermedad común: la International Diabetes Federation estima que en el mundo existen 415 millones de personas diabéticas y que para el 2040 la cifra ascenderá a 642 millones (1,2). Dada su frecuencia y sus complicaciones, es común que estos pacientes sean hospitalizados; en 2011, por ejemplo, en EE. UU. hubo 282 000 visitas a los servicios de urgencias por hipoglucemia y 175 000 visitas por hiperglucemia (3). Además, las tasas de hospitalización por infarto de miocardio en diabéticos son 1.8 veces más altas que en no diabéticos y para enfermedad cerebrovascular las tasas de hospitalización son 1.5 veces más frecuentes en este tipo de pacientes (3). Esto hace que los diabéticos sean una población importante, en especial para los servicios de hospitalización, dado que se hospitalizan tres veces más

que los no diabéticos, responden por el 20% de las altas hospitalarias y el 30% requiere dos o más hospitalizaciones por año (4,5).

Se vuelve entonces menester para todo médico que trabaje en el área hospitalaria tener las competencias suficientes para el manejo del diabético hospitalizado y así maximizar el efecto deletéreo potencial de la hiperglucemia en desenlaces importantes como la tasa de infecciones nosocomiales. En la presente revisión narrativa se plantea un estado del arte en este tópico y se dan recomendaciones para al manejo de esta población.

Definición y diagnóstico

La hiperglucemia intrahospitalaria se define como un valor de glucosa >140 mg/dL (6-8). Ahora bien, esto puede ocurrir en un paciente

diabético conocido, un paciente diabético *de novo* o un paciente diabético secundario a un fenómeno de estrés (9-11). Las implicaciones prácticas de esto derivan en la medición de una hemoglobina glicada (HbA1c) para todos los pacientes con un valor de glucemia >140 mg/dL, excepto en el diabético conocido que tenga una medición de la misma en los tres meses previos (6). La medición de HbA1c debe ser realizada con un método certificado por el Programa de Estandarización de HbA1c Nacional (6,12), dado que son frecuentes los factores que afectan la medición de este paraclínico en el medio hospitalario; dentro de estas se encuentran la falla renal, el uso de eritropoyetina, las situaciones de alto recambio celular como las anemias hemolíticas o las hemoglobinopatías, el embarazo, la hemodiálisis, el uso de transfusiones, la deficiencia de hierro y la anemia aplásica (13-15).

En específico, en pacientes hospitalizados se evaluó la utilidad de las concentraciones de HbA1c para el diagnóstico de diabetes en un estudio realizado en el Griffin Hospital en Derby, Connecticut (16). Allí se tomaron pacientes con hiperglucemia al ingreso (definida como >125 mg/dL) y se encontró que un valor de HbA1c >6.0% tiene una especificidad del 100%, pero una sensibilidad tan solo de 57% para el diagnóstico de diabetes. Para descartar diabetes, un valor <5.2% fue el más útil (15).

En un estudio más reciente la sensibilidad y especificidad de una HbA1c >6.0% fue 77% y 87%, respectivamente (17). En otros estudios se reportó que los pacientes con hiperglucemia de estrés (hiperglucemia con valores de HbA1c normales) tuvieron un riesgo elevado de ser diagnosticados en el futuro con diabetes. Por ende, requirieron un seguimiento estricto luego del alta para confirmar o descartar diabetes *mellitus* (DM) (18-20).

Efectos deletéreos de la hiperglicemia

La hiperglicemia se considera un elemento pronóstico importante (21-23) debido a que afecta la fisiología normal en múltiples sistemas; además, es un factor de riesgo independiente de mortalidad tanto en diabéticos como en no diabéticos, en especial en aquellos pacientes con síndrome coronario agudo de cualquier tipo (13).

Los efectos agudos de la hiperglicemia no son tan determinantes en el escenario del paciente diabético hospitalizado, a menos que la causa de hospitalización sea la descompensación aguda de la diabetes por un estado hiperosmolar hiperglicémico o una cetoacidosis diabética, condiciones en las cuales prima la deshidratación; la hiperglicemia marcada, sostenida y en aumento; el desequilibrio ácido-base, y las alteraciones en la osmolaridad plasmática. Si no se instaura el manejo urgente adecuado se tiene una alta mortalidad temprana (13,24-27).

La hiperglicemia conlleva ciertos cambios metabólicos crónicos, como son afectación directa de todo el endotelio, tendencia pro coagulante, daño axonal periférico, pérdida de la autoregulación de funciones autonómicas con el paso del tiempo y activación de vías de señalización pro inflamatorias; entre estas últimas se encuentra incremento del estrés oxidativo, afectación de las plaquetas y los glóbulos rojos, glicación de proteínas, dificultad en la fagocitosis, viraje a la vía de los polioles, aumento del TNF alfa y otras citoquinas, entre otras. Teniendo en cuenta todo esto, es de esperar que los pacientes diabéticos sean propensos a las infecciones, que estas los afecten de manera mucho más marcada y que, en ocasiones, el manejo sea más difícil debido a la hipoperfusión, a la afectación endotelial y la disfunción inmune (15,28-32).

Monitoria de hiperglicemia y metas del tratamiento

Un control estricto de la glicemia en el contexto hospitalario garantiza una menor tasa de complicaciones y una estancia hospitalaria reducida (33). Es por lo anterior que los pacientes con evidencia de hiperglicemia al ingreso (glucemia >140 mg/dL) o los diabéticos

conocidos deben ser incluidos en un protocolo que facilite este aspecto. Por tanto, debe realizarse glucometría antes de cada comida principal —preferiblemente cuando esta sea servida o máximo 1 hora antes— y antes de dormir. Aunque los equipos de glucometría pueden variar hasta en un 32% (16,34-36) debido a múltiples situaciones (hipotensión, hipoperfusión, anemia, hipoxia, alteraciones del pH), siguen siendo el método más práctico para el seguimiento. Si el paciente está recibiendo nutrición parenteral, se recomienda realizar glucometrias cada 4 a 6 horas, o más frecuente si se encuentra con infusión continua de insulina, para así titular la dosis y evitar las hipoglucemias.

Para modificar el esquema de monitoreo se deben tener en cuenta también todas aquellas situaciones que puedan alterar la glicemia del paciente como adherencia a la terapia, medicamentos, alimentos extrahospitalarios, cambios en la dieta o cambio en el tipo de nutrición (37).

Las metas en el paciente hospitalizado son valores <140 mg/dL preprandial y <180 mg/dL al azar. Es necesario tener en cuenta la condición clínica del paciente, en particular una corta expectativa de vida, la presencia de comorbilidades graves, una edad avanzada o un estadio terminal para permitir metas más laxas (<200 mg/dL) y evitar las hipoglucemias y que empeore la calidad de vida.

Una glucometría <100 mg/dL debe ser una alerta para buscar que puede estar pasando con el paciente (medicamentos, ayuno, pobre ingesta, dosis inadecuada) y se debe ser proactivo y ver la necesidad de modificar el esquema de manejo. Si las glucometrias son <70 mg/dL, deben considerarse las condiciones antes descritas y disminuir la dosis de insulina para evitar eventos adversos serios e incluso la muerte (38-40).

Evidencia de tratamiento

En la actualidad, se considera que el esquema intensivo, basal-bolo, es el más fisiológico, efectivo y seguro. Sin embargo, a futuro el uso de otros medicamentos permitirá omitir el uso del bolo de insulina.

El Randomized Study of Basal-Bolus Insulin Therapy in the Inpatient Management of Patients with Type 2 Diabetes (41) (RABBIT 2 Trial) incluyó 130 pacientes diabéticos tipo 2 que no habían sido tratados con insulina y que habían ingresado al hospital por diversas situaciones diferentes a las complicaciones agudas de la diabetes o a la necesidad de intervención quirúrgica en dos centros de referencia de EE.UU.; estos pacientes fueron aleatorizados para recibir un esquema basal-bolo o un esquema móvil de insulina.

El RABBIT 2 Trial también documentó un peor control glucémico en el esquema móvil que en el grupo de basal-bolo así: pacientes que alcanzaron meta <140 mg/dL durante la estancia 38% vs. 66% ($p<0.001$), glucemia en ayunas 165 ± 41 vs. 147 ± 36 mg/dL ($p<0.001$), glucemia al azar 189 ± 42 vs. 164 ± 35 mg/dL ($p<0.001$) y promedio de glucemia durante la hospitalización 193 ± 54 vs. 166 ± 32 mg/dL ($p<0.001$). La diferencia promedio en cuanto a la glucemia en ambos grupos fue de 27 mg/dL ($p<0.01$) y el 14% de los pacientes en el grupo de esquema móvil debió ser cambiado a un esquema basal-bolo porque persistían con glucemia >240 mg/dL a pesar de estar recibiendo insulina.

Aunque los pacientes en esquema basal-bolo recibían en promedio tres veces más insulina que los pacientes en esquema móvil (~40U vs. ~15U), no hubo aumento en la incidencia de hipoglucemias, lo que demostró la seguridad y la efectividad de dicha terapia en comparación con lo que históricamente se había utilizado para manejar la diabetes en el ámbito hospitalario.

Luego, Umpierrez *et al.* (42) realizaron el RABBIT 2 Surgery, un estudio muy similar al anterior con 211 pacientes (104 en el grupo basal-bolo y 107 en el grupo esquema móvil); en este se incluyeron sujetos con antecedente de DM2 que estuvieran siendo tratados con

dieta, antidiabéticos orales o insulina en dosis bajas (<0.4 U/kg), que fueran a ser sometidos a procedimientos quirúrgicos electivos o de urgencia en los que no se supondría que necesitaran ingreso a unidad de cuidados intensivos (UCI) y que no tuvieran antecedentes de cetoacidosis diabética o enfermedad hepática o renal grave. El desenlace principal fue compuesto por los valores de glucemia asociados a complicaciones post operatorias como infección del sitio operatorio (ISO), neumonía, bacteriemia, falla ventilatoria o falla renal; los desenlaces secundarios fueron los últimos mencionados asociados a episodios de hipoglucemia, estancia hospitalaria o muerte.

En el RABBIT 2 Surgery también se comprobó un mejor control glucémico en el grupo basal-bolo frente al grupo en esquema móvil: glucemia en ayunas 155 ± 37 vs. 165 ± 40 mg/dL ($p < 0.001$), promedio de glucemia durante la hospitalización 157 ± 32 vs. 176 ± 44 mg/dL ($p < 0.001$) y desenlace compuesto primario menor 8.6% vs. 24.3% ($p = 0.003$). El 12% de los pacientes del esquema basal-bolo y el 19.6% de los pacientes del esquema móvil requirieron estancia en UCI, diferencia que no fue estadísticamente significativa; sin embargo, la duración de la estancia fue menor en el primer grupo: 1.23 ± 0.6 vs. 3.19 ± 2.14 días ($p = 0.003$). El 12% de los pacientes del esquema móvil permaneció con glicemias > 240 mg/dL, por lo que debieron ser cambiados a un esquema basal-bolo con adecuado y rápido control. La incidencia de hipoglucemias fue mayor en el grupo basal-bolo (23.1% vs. 4.7% $p < 0.001$), quizás debido a que se usaron dosis totales mayores de insulina y a su condición de paciente quirúrgico en el cual aumenta la disminución de ingesta calórica (ayuno pre quirúrgico o post anestesia, entre otros). No obstante, esto no impactó sobre desenlaces importantes como mortalidad, por lo que de nuevo se corrobora que el esquema de corrección no es el método adecuado para controlar los pacientes en el hospital y que el basal-bolo es más apropiado para el manejo tanto de pacientes quirúrgicos como de estancia en sala general que padecen DM2.

En 2012, un grupo australiano (43) realizó un estudio en el cual iniciaron un protocolo basal-bolo de insulina a 124 pacientes admitidos en un centro de referencia en Australia independiente de si iban o no para intervención quirúrgica; luego, esos datos los cruzaron con 96 pacientes que habían sido manejados con esquema móvil, el cual fue adicionado a la terapia ambulatoria en la mayoría de los pacientes. En ambos brazos se excluyeron los pacientes con DM1, uso crónico de esteroides, embarazo o sin historia conocida de DM2.

Una limitación del presente estudio fue que los pacientes del brazo basal-bolo estaban más enfermos, lo que pudo haber afectado la interpretación de los resultados; a pesar de esto, se demostró que el esquema basal-bolo fue superior al esquema móvil con los siguientes resultados: la desviación estándar de glucemia de 42.85 ± 85.71 mg/dL ($p < 0.001$) en el grupo basal-bolo no tuvo diferencia significativa en el grupo móvil. El 56% de los pacientes en el esquema basal-bolo alcanzó las metas (glucemia entre 70-180 mg/dL), a diferencia del 50.3% de los pacientes con esquema móvil ($p < 0.001$). La dosis de insulina también fue considerablemente mayor en el primer grupo que en el segundo (41-48 U/día vs. 6-10 U/día), pero se debe recordar que la mayoría de los pacientes del esquema móvil conservaban sus tratamientos ambulatorios. La hipoglucemia fue mayor en el grupo basal-bolo (3.3 vs. 1.4%, $p < 0.001$), pero ningún episodio fue grave (<50 mg/dL) y no se presentaron repercusiones importantes. Los autores proponen que, aunque el estudio no fue un estudio aleatorizado (RCT), sí se demuestra la superioridad del esquema basal-bolo en la práctica clínica convencional, sin que este tenga que ser supervisado por un endocrinólogo sino simplemente por personal capacitado.

En el 2009 se llevó a cabo un RCT (44) en 130 pacientes no quirúrgicos con historia de DM2 y con glucemias entre 140 y 400 mg/dL al ingreso

al hospital; los sujetos se aleatorizaron a recibir un esquema basal-bolo con insulina aspart y detemir o un esquema clásico mezclado de 2/3 y 1/3 de insulina NPH y regular. El objetivo principal fue determinar si existía diferencia significativa en la glucemia promedio durante la estancia hospitalaria comparando el uso de insulinas análogas e insulinas humanas. No se encontró diferencia significativa en este apartado y las glucemias promedio fueron de 160 ± 38 mg/dL para los pacientes con insulina detemir/aspart vs. 158 ± 51 mg/dL ($p = NS$) para los pacientes con insulina NPH/regular. El porcentaje de pacientes que alcanzó metas (glucemias < 140 mg/dL) fue de 45% para los del grupo insulina detemir/aspart y 48% para los de NPH/regular ($p = NS$). La incidencia de hipoglucemias (glucemia < 60 mg/dL) fue mayor en el grupo detemir/aspart que en el grupo NPH/regular, con tasas de 28.4% vs. 23.4%, respectivamente; lo mismo sucedió para el caso de hipoglucemias graves (glucemia < 40 mg/dL) con cifras de 4.5% vs. 1.6%, respectivamente ($p = 0.02$).

Una de las limitantes del esquema basal-bolo era la complejidad del mismo y el riesgo inherente de hipoglucemias, en especial en los pacientes hospitalizados con variabilidad en la ingesta calórica. Se planteó la posibilidad de comparar la terapia basal-bolo versus un basal con esquema de corrección (basal-plus) y mirar si existían diferencias en cuanto a control glicémico y en la incidencia de hipoglucemia. El Basal Plus Trial (45) se publicó en 2013 y fue un estudio realizado en 375 pacientes con DM2 con glucemia entre 140 y 400 y en manejo con medicamentos orales o con insulina a una dosis < 0.4 u/kg/día, quienes fueron aleatorizados a estas dos estrategias de manejo: un brazo de insulina glargina mas bolos con cada comida de insulina glulisina (basal-bolo, dosis total 0.5 u/kg/día dividida 50% basal y 50% bolo) con correcciones móviles con glulisina antes de cada comida y otro brazo de insulina glargina mas correcciones móviles (basal-plus, dosis 0.25 u/kg/día de insulina basal) y otra rama de esquema móvil. En esta investigación se demostró que el control glicémico en los brazos basal-bolos y basal-plus fue similar y mejor que el esquema móvil; sin embargo, no hubo diferencias en la tasa de hipoglucemias.

Las insulinas premezcladas hacen parte del arsenal terapéutico para el tratamiento de la diabetes y son especialmente populares en Europa. A principios de 2015 se llevó a cabo un estudio prospectivo, aleatorizado y abierto en 72 pacientes con diagnóstico de DM2 > 18 años que ingresaban a los servicios quirúrgicos o médicos de dos centros hospitalarios de España (46); la investigación intentó determinar si las premezclas eran seguras en el ámbito hospitalario. Se excluyeron los pacientes con DM1, enfermedad renal crónica terminal, uso de esteroides ambulatorio, crisis hiperglucémicas o hiperglucemia sin diagnóstico de diabetes y los seleccionados fueron aleatorizados para recibir esquema intensivo con insulina glargina y glulisina o esquema premezclado con insulina regular 30% e insulina NPH 70% dos veces al día. El estudio tuvo que ser detenido de manera anticipada debido a un incremento en el número de episodios de hipoglucemia ($> 50\%$) en los pacientes tratados con insulinas premezcladas; aunque los dos regímenes mostraron ser eficaces en mantener la glicemia en metas, esta limitación restringió, por ahora, el uso de las premezclas en el ámbito hospitalario.

En Latinoamérica se han realizado pocos estudios para intentar determinar la seguridad y eficacia de la estrategia basal-bolo y el uso de análogos versus insulinas humanas. En 2015, en Asunción, Paraguay, se realizó un estudio (47) abierto, aleatorizado y prospectivo con 134 pacientes no quirúrgicos con glucemias al ingreso entre 140 mg/dL y 400 mg/dL, los cuales fueron seleccionados para recibir un esquema intensivo con insulina glargina y glulisina versus insulina NPH y cristalina. El desenlace primario fue la diferencia entre la glucemia durante el día y los episodios de hipoglucemia.

Esta investigación paraguaya tuvo los mismos criterios de exclusión de los estudios antes descritos y no encontró diferencias entre las glicemias promedio (157 ± 37 vs. 158 ± 44 mg/dL, $p=0.9$), en el porcentaje de glicemias en metas (76% vs. 74%) o en el porcentaje de episodios de hipoglucemia (35% vs. 38%, $p=0.68$) entre los grupos de análogos de insulina y los de insulinas humanas. La única diferencia estuvo en las hipoglucemias graves (<40 mg/dL), las cuales fueron más prevalentes en el grupo de insulinas humanas, aunque esto no fue estadísticamente significativo (7.6% vs. 25% $p=0.08$). Los resultados demostraron que, en lugares con escasos recursos económicos, como son la mayoría de países en Latinoamérica, el uso de insulinas humanas es seguro y efectivo para el manejo del diabético hospitalizado. Es probable que cuando se utilicen este tipo de insulinas se puedan escoger unas metas más laxas de control glicémico para tratar de tener una menor incidencia de hipoglucemia.

Es claro que el control estricto de la glucemia durante la hospitalización es un factor determinante para disminuir desenlaces adversos. Las guías actuales estipulan que el esquema basal-bolo en el paciente con ingesta adecuada y el esquema basal-plus en pacientes quirúrgicos o con ingesta irregular, junto con la monitorización exhaustiva durante el día, son la mejor opción para el manejo del paciente hospitalizado que no requiere UCI. Se han propuesto esquemas de suplementación para cuando hay hiperglicemia en la glucometría realizada antes de dormir.

En febrero de 2015 fue presentado un estudio (48) que intentó demostrar si la corrección con insulina cuando el paciente estaba por fuera de metas antes de dormir en la noche mejoraba el control glucémico. Para esto se seleccionaron 206 pacientes con DM2, >18 años y admitidos por condiciones médicas o quirúrgicas en un hospital universitario de Atlanta, EE. UU. Los criterios de exclusión fueron los mismos de los estudios antes mencionados. Luego de la aleatorización, 100 pacientes fueron incluidos en el régimen basal-bolo con análogos de insulina (glargina y aspart) sin suplementación nocturna, a menos que la glucemia fuera >350 mg/dL; los 106 pacientes restantes fueron incluidos en el protocolo de suplementación nocturna, que estipulaba un esquema basal-bolo igual al de los pacientes del otro grupo, junto con una suplementación de insulina aspart en las noches conforme a la glucometría así: 1 unidad adicional para glucometría entre 141 y 180 mg/dL, 2 unidades adicionales para glucometría entre 181 y 220 mg/dL, 3 unidades adicionales para glucometría entre 221 y 260 mg/dL y así sucesivamente cada 40 mg/dL de glucometría hasta un tope de 7 unidades de insulina aspart adicionales. El desenlace primario era el promedio de las glucometrías en ayunas entre ambos grupos. No hubo diferencia significativa entre ambos grupos, pues el promedio de glucometrías en ayunas fue de 159 ± 44 para el grupo de suplementación vs. 155 ± 40 mg/dL para el grupo sin suplementación. Los demás análisis incluidos en el estudio tampoco fueron significativos, como el promedio de HbA1c, las glucometrías pre prandiales y a las 3 am o los episodios de hipoglucemia, por lo que hasta el momento no se recomiendan dosis adicionales nocturnas para corrección de hiperglicemia en el paciente hospitalizado.

Los inhibidores de la dipeptidil dipeptidasa IV (iDPPIV) son reconocidos por su bajo riesgo de provocar hipoglucemias y por su buena tolerabilidad, es por esto que en 2013 Umpierrez *et al.* (49) realizaron un estudio piloto en 90 pacientes con DM2, entre 18 y 80 años, con mínimo 3 meses de duración de la enfermedad, sin historia de crisis hiperglucémicas o cáncer de vejiga ni embarazo actual. Los pacientes podían estar con agentes orales o dosis de insulina <0.4 U/kg/día y fueron aleatorizados 1:1 a recibir sitagliptina sola, sitagliptina + insulina glargina o esquema intensivo de insulina con glargina y lispro.

El objetivo fundamental de Umpierrez *et al.* (49) fue mantener la glucemia en ayunas y preprandial entre 100 mg/dL y 140 mg/dL. A todos los grupos se les asignó el mismo esquema de corrección con insulina lispro y se consideró fallo terapéutico si el promedio diario de glucemia era >240 mg/dL o si habían dos glucometrías seguidas sobre este valor. Ocho pacientes debieron ser retirados del estudio luego del inicio del protocolo debido a que requirieron ingreso a UCI, necesitaron menos de 24 horas de insulina o se les inició terapia con esteroides. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos y el promedio de glucemia al ingreso fue de 211.9 ± 63 mg/dL y de la HbA1c fue de $8.2 \pm 2\%$. El porcentaje de glucometrías en metas, después del primer día, fue similar entre todos los grupos con 36% para el brazo de sitagliptina y 43% para los brazos de sitagliptina + glargina y el de esquema intensivo ($p=0.23$). Se evidenció un comportamiento similar en el porcentaje de glucometrías >200 mg/dL, el cual fue de 13% para sitagliptina, 21% para sitagliptina + glargina y 21% para esquema intensivo ($p=0.23$); otro hallazgo interesante fue que no hubo diferencia significativa entre el porcentaje de fallos terapéuticos, el cual fue de 8%, 11% y 10%, respectivamente ($p > 0.99$).

En este mismo estudio, la dosis de insulina diaria fue mucho mayor en el brazo de esquema intensivo si se compara con el grupo de sitagliptina + glargina y sitagliptina sola, la cual fue de 39.8 ± 22 vs. 28.2 ± 12 vs. 11.5 ± 7 U/día, respectivamente ($p < 0.001$). La mayor parte de los pacientes requirió el uso del esquema de corrección así: 100% de los pacientes del grupo de sitagliptina sola vs. 93% del grupo de sitagliptina + glargina vs. 96% de los pacientes en esquema intensivo ($p=0.65$). La frecuencia de hipoglucemias, definida como glucometría <70 mg/dL, fue reportada en 1 paciente con sitagliptina sola vs. 2 pacientes en el grupo sitagliptina + glargina vs. 2 pacientes en el grupo de esquema intensivo ($p=0.86$); ningún paciente tuvo episodios de hipoglucemia grave (<40 mg/dL).

Umpierrez *et al.* (49) concluyeron que aunque es un estudio piloto y se requieren investigaciones con un mayor número de pacientes, no hubo diferencias significativas entre los grupos, a excepción de menos necesidad de inyecciones de insulina; esto fue menor en el grupo de sitagliptina sola y sitagliptina + glargina, por lo que estos dos últimos regímenes son efectivos para el manejo de pacientes con DM2 admitidos en el hospital, que no requieran manejo en UCI y que estén en una dosis de insulina <0.4 U/kg/día.

En diciembre de 2016, Pasquel *et al.* (50) publicaron el estudio Sita-Hospital con un número mayor de pacientes. Este fue un ensayo aleatorizado, multicéntrico, prospectivo, abierto y de no inferioridad, el cual buscaba comparar la eficacia y seguridad del manejo con insulina basal más un inhibidor de DPP4 (Sitagliptina) frente a un régimen basal-bolo en el manejo de los diabéticos tipo 2 hospitalizados en los servicios de medicina general y cirugía. El estudio fue realizado entre 2013 y 2015 en cinco hospitales estadounidenses y los criterios de inclusión fueron: pacientes entre 18 y 80 años con DM2 conocida que estuvieran tratados de forma ambulatoria con cualquier combinación de hipoglucemiantes orales o con insulina a una dosis <0.6 U/kg/día y que presentaran glucometría al azar entre 140 y 400 mg/dL al ingreso. Se excluyeron a los pacientes con DM1, glucemia >400 mg/dL, diagnóstico de cetoacidosis actual o previo, hiperglicemia en paciente no diabético, tratamiento reciente con inhibidores de iDPPIV o agonistas del GLP-1, sin vía oral por más de 48 horas, admitidos en UCI, con diagnóstico de infarto agudo de miocardio, cirugía cardíaca, historia de pancreatitis o colecistopatías, terapia reciente con corticosteroides (>5 mg/día de prednisona), falla renal con tasa de filtración glomerular (TFG) <30 ml/min y embarazo.

El estudio de Pasquel *et al.* (50) incluyó un total de 277 personas, las cuales fueron aleatorizadas en dos grupos que no arrojaron

diferencias estadísticamente significativas: insulina basal más sitagliptina e insulina basal-bolos. En el primer grupo se incluyeron 138 personas que recibieron 100mg de sitagliptina en cualquier momento del día si la TFG era >50 mL/min y 50 mg si la TFG era de 30-50 mL/min y una dosis de insulina glargina al día dependiendo del nivel de glucosa en sangre (0.15-0.25 U/kg/día). En el segundo grupo se incluyeron 139 pacientes que recibieron un esquema basal-bolo con glargina más lispro o aspart preprandiales. El objetivo de la terapia fue mantener glucometrías en ayunas y preprandiales de 100-140 mg/dL.

Los resultados principales mostraron que el promedio diario de glucosa en sangre en el grupo que recibió sitagliptina más insulina basal (170 mg/dL) no fue inferior al grupo que recibió el esquema basal-bolo (169 mg/dL, $p=0.79$). Tampoco hubo diferencias entre complicaciones como hipoglucemia (9% y 12%, respectivamente, $p=0.45$) y lesión renal aguda (5% y 4%, respectivamente, $p=0.79$), pero sí se registraron notables diferencias entre el número de inyecciones y las unidades de insulinas aplicadas (24U y 43U, respectivamente, $p=0.0001$), siendo menor en el grupo de sitagliptina más insulina basal.

El estudio concluye que en los pacientes diabéticos tipo 2 hospitalizados el manejo con sitagliptina más insulina basal parece ser igual de efectivo que el esquema basal-bolos para el control glucémico; esto se debe a que utiliza menos dosis de insulina y menos número de inyecciones, y además no hay aumento en el número de complicaciones, lo que hace esta terapia una alternativa eficaz y segura que confirma los hallazgos del estudio piloto.

Situaciones especiales

Esteroides

En pacientes cuya diabetes haya sido desencadenada debido al uso crónico de altas dosis de esteroides, la dosis calculada de insulina total debe ser mayor debido al mecanismo intrínseco de resistencia que se desarrolla con el uso de glucocorticoides. La dosis total de insulina se calculará entre 0.3-0.6 U/kg y se aplicará en un esquema intensivo (basal-bolo). Si no es posible controlar la hiperglucemia con este esquema se deberá recurrir al uso de perfusión continua de insulina, además, se debe tener en cuenta que al suspender la terapia con glucocorticoides es muy probable que se tenga que disminuir la dosis de insulina, por lo que se debe estar atento a la sintomatología del paciente.

En pacientes que reciban prednisona (glucocorticoide de vida media intermedia 18-36 horas) una vez al día, el pico de hiperglucemia por lo general se presenta a las 8 horas, por ende, el uso de insulina NPH es suficiente para cubrir este pico. Si se usa dexametasona (glucocorticoide de vida media prolongada 36-54 horas) también se recomienda el esquema basal-bolo o infusión continua, ya que se ha demostrado un mejor control glucémico (51)

Enfermedad renal crónica

Vale la pena recordar que la insulina es, en su mayoría, metabolizada por los riñones, por lo cual se debe estar muy atento a la glicemia de los pacientes con enfermedad renal, en especial en estadio III o más avanzado. En estos pacientes la dosis de insulina debe ser calculada siguiendo los lineamientos de la Tabla 1 y la monitorización debe ser estricta y minuciosa siguiendo los lineamientos antes descritos.

Tabla 1. Dosis de insulina sugerida según sensibilidad estimada.

Glucometría (mg/dL)	Sensible a la insulina	Sensibilidad usual	Resistente a la insulina
141-180	2	4	6
181-220	4	6	8
221-260	6	8	10
261-300	8	10	12
301-350	10	12	14
351-400	12	14	16
>400	14	16	18

Fuente: Elaboración con base en (7,41,42).

Consideraciones sobre la hipoglucemia

La hipoglucemia es una complicación con un amplio espectro de manifestaciones, pues puede ser asintomática o pasar por síntomas autonómicos como palidez, visión borrosa, sudoración, mareo, astenia, adinamia, taquicardia y nerviosismo; también puede llegar a manifestarse con pérdida de la consciencia e incluso muerte si no es identificada a tiempo.

En el contexto del paciente diabético y de la hiperglucemia hospitalaria, se define como hipoglucemia las concentraciones de glucosa <70 mg/dL debido a que se ha observado que en este límite comienza la liberación de hormonas contrareguladoras. Asimismo, se define como hipoglucemia grave glucosa <40 mg/dL o a la necesidad de que un tercero intervenga para su corrección, sea por pérdida de la consciencia, convulsiones o imposibilidad motora (parálisis, incoordinación, desorientación). Los principales factores de riesgo para desarrollar hipoglucemia son edad avanzada, enfermedad renal crónica, malignidad, desnutrición, medicamentos y diabetes con pobre control ambulatorio.

Hay que tener en cuenta el escenario de la hipoglucemia, pues no todos los episodios requieren manejo parenteral, es por esto que las guías recomiendan el siguiente abordaje:

Si el paciente está alerta y puede comer, se debe administrar 15-30g de carbohidratos de acción rápida: 1 tubo gel de 30g de glucosa, 4 tabletas de 4g de glucosa o 1 jugo pequeño en envase tetra pack.

Para un paciente que está alerta pero no puede comer por situaciones especiales, se debe administrar un bolo de 20cm³ de dextrosa en agua destilada (DAD) 50% y comenzar una perfusión de DAD 5% a 100 cm³/h.

Para un paciente que se encuentre con estado de consciencia alterado asociado, se debe administrar 25cm³ de DAD 50% y comenzar una perfusión con DAD 5% a 100 cm³/h.

Si el paciente tiene estado de consciencia alterado y no se cuenta con acceso venoso, se debe administrar 1mg de glucagón IM y repetir en máximo 1 ocasión.

Se deben realizar glucometrías cada 15-20 minutos hasta que la glicemia se encuentre >80 mg/dL; en caso de que esto no suceda, repetir la medida inicial.

Se debe buscar de forma exhaustiva la causa de hipoglucemia, entre las que se encuentran pobre ingesta o ayuno, medicamentos, enfermedades intercurrentes, error en la dosis y pobre monitorización.

Protocolo de manejo para el paciente diabético que requerirá ingreso hospitalario por alguna patología aguda

Los pacientes diabéticos que requieran hospitalización deben ser valorados por un equipo multidisciplinario, en el cual es necesario incluir un especialista en nutrición (52) pues estos pacientes deberían tener una dieta en la que la cantidad de carbohidratos y calorías sean fijos, lo cual facilita el manejo farmacológico (53).

Al ingreso de todo paciente diabético se deben suspender todos los medicamentos antidiabéticos orales o inyectados, excepto la insulina, debido a que no existe evidencia suficiente que evalúe su seguridad en el ámbito hospitalario. La única evidencia disponible con terapias orales distintas es con sitagliptina, mientras que el uso de análogos de GLP-1 es un área de investigación activa en el momento (54).

Si el paciente venía siendo manejado con insulina de manera ambulatoria, se debe reevaluar la dosis ya que los requerimientos, las comorbilidades y la dieta pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia y de hiperglucemia.

Para iniciar un esquema intensivo (basal-bolo) (55) de insulina se deben tener en cuenta las siguientes recomendaciones:

- Calcular la dosis total de insulina: 0.3 U/kg en pacientes >70 años o con tasa de filtración glomerular conocida <60 mL/min/m². sin importar la edad, 0.4 U/kg en pacientes con glucemia al ingreso de 140-200 mg/dL que no cumpla los criterios antes descritos y 0.5 U/kg en pacientes con glucemia al ingreso de 201-400 mg/dL que no cumplan los criterios antes descritos.
- Distribuir la dosis calculada en 50% de insulina basal (glargina 1 vez al día, detemir 2 veces al día o NPH 2 veces al día) y 50% de insulina preprandial, esta última dividida en tres partes iguales para cada una de las comidas principales (aspart, glulisina, lispro o regular). En los pacientes con una ingesta irregular o que van a ser sometidos a procedimientos quirúrgicos es adecuado el esquema basal-plus (0.2 U/kg de insulina basal más el esquema de corrección).
- No usar dosis de insulina modificadas de manera arbitraria. Se recomienda que las modificaciones se hagan cada 48 horas teniendo en cuenta las glucometrías.
- Establecer un esquema de corrección de insulina, el cual será adicionado a la dosis de insulina preprandial antes calculada, dependiendo de las glucometrías preprandiales. Si una dosis de insulina debe ser corregida más de 2 veces, esta se debe recalcular dependiendo del promedio de insulina con la cual se corrija.
- Seguir el siguiente esquema de insulina de corrección y tener en cuenta la sensibilidad a la insulina (Tabla 1)
 - Sensibilidad a la insulina: pacientes >70 años, tasa de filtración glomerular calculada <60 mg/mL/min o ausencia de vía oral.
 - Sensibilidad usual: pacientes con vía oral que no requieran ambulatoriamente más de 80 U/kg de dosis total de insulina y que no cumplan con los criterios de sensible a la insulina.
 - Resistente a la insulina: pacientes con vía oral, que requieran más de 80 U/kg de dosis total de insulina de manera ambulatoria, que estén recibiendo esteroides y que no cumplan los criterios anteriores.
- Escalar en el esquema, es decir, pasar de *sensible* a *usual* o de *usual* a *resistente* y considerar ajustar la insulina basal o bolo según sea necesario si la glucometría en ayunas o preprandial se encuentra por fuera de metas de forma persistente (>140 mg/dL) a pesar de estar usando el esquema de corrección.

g. Contrario a lo anterior, moverse en el esquema, es decir, pasar de *resistente* a *usual* o de *usual* a *sensible* y ajustar la insulina basal o bolo según sea necesario si la glucometría en ayunas o preprandial se encuentran de manera persistente en hipoglucemia debido al esquema de corrección (<70 mg/dL). Cuando la glicemia en ayunas sea <100 mg/dL se debe considerar disminuir la insulina basal tratando de disminuir la incidencia de hipoglucemia.

h. Tomar una glucometría cada 4 horas y corregir la hiperglucemia usando la columna "*sensible a la insulina*", dependiendo del valor, con insulina de acción rápida en caso de que el paciente se encuentre sin vía oral. Si se utiliza insulina regular, las glucometrías deben ser evaluadas cada 6 horas. La dosis de insulina basal debe ser calculada como se describió en el punto a.

En caso que el paciente requiera nutrición enteral o parenteral, la dosis debe ser ajustada dependiendo del tipo de nutrición así:

- Si el paciente se encuentra con nutrición enteral o parenteral continua, la dosis se calcula como se indicó en el punto a y la insulina preprandial se aplica cada 4 horas si es de acción rápida o cada 6 horas si es regular.
- Si el paciente se encuentra con nutrición enteral o parenteral por bolos, la dosis se calcula como se indicó en el punto a y la insulina preprandial se aplica antes de cada bolo de nutrición.
- Si el paciente se encuentra recibiendo nutrición enteral o parenteral cíclica, la dosis se calcula como se indicó en el punto a y se administra la dosis de insulina basal junto a una dosis de insulina preprandial al inicio de la nutrición, luego se administra cada 4 horas la dosis preprandial si se usan insulinas de acción corta o cada 6 horas si se usa insulina regular.
- La dosis de corrección se calcula dependiendo de las condiciones del paciente, es decir, si cumple criterios de resistencia o si está siendo tratado con esteroides, independiente del tipo de nutrición que esté recibiendo.

Los pacientes que serán llevados a procedimientos quirúrgicos deben tener un estricto control metabólico, ya que esto ha demostrado disminuir las complicaciones peri y post operatorias, además de la estancia hospitalaria. Si el paciente se encuentra sin vía oral debe ser manejado como se explicó en el punto h.

En la transición del hospital al ambiente ambulatorio, se recomienda ajustar el manejo acorde al estudio de Umpierrez *et al.* (22) (Tabla 2)

Tabla 2. Modificación del tratamiento ambulatorio al alta.

HbA1c<7%	HbA1c=7-9%	HbA1c>9%
Reiniciar el régimen ambulatorio del paciente	Reiniciar agentes por tratamiento oral ambulatorio del paciente y formular 50% de la dosis de glargina al alta	Formular con la misma dosis de insulina basal-bolo del alta Alternativa: reiniciar tratamiento oral ambulatorio y formular 80% de la dosis de glargina al alta

Fuente: Elaboración con base en Umpierrez *et al.* (49).

Se recomienda educar o reeducar en el manejo de la diabetes antes del alta a los pacientes y sus acompañantes. También es importante suministrarles instrucciones detalladas, tanto verbales como por escrito, y solucionarles las dudas que hayan surgido durante la hospitalización.

Conclusión

El manejo hospitalario de los pacientes con DM2 puede llegar a ser muy difícil y complejo si no se tienen unas pautas claras para el inicio de la insulina y su titulación. Diversos estudios han reportado lo importante del manejo juicioso junto con la mejoría en desenlaces clínicamente relevantes. Otros protocolos vienen mostrando la eficacia y seguridad de terapias no insulínicas en el paciente hospitalizado, pero para que esta práctica se haga universal se requiere más evidencia ya que dicha tendencia podría encarecer la atención sin aportar mayor beneficio.

Conflictos de interés

Los autores ARG, JG y AP han recibido compensaciones económicas como conferencistas, por comité de consejo o por participación en eventos de la industria farmacéutica, incluyendo Sanofi, Novo Nordisk, Novartis, Astra Zeneca.

Financiación

Ninguna declarada por los autores.

Agradecimientos

Ninguno declarado por los autores.

Referencias

- National Diabetes Statistics Report, 2014. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention [cited 2018 Apr 24]. Available from: <https://goo.gl/gGF1qe>.
- Rathmann W, Giani G. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27(10):2568-9. <http://doi.org/cqgt52>.
- IDF Diabetes Atlas. 8th ed. Bruselas: International Diabetes Federation; 2017 [cited 2018 Apr 24]. Available from: <https://goo.gl/LnPMzw>.
- Bruno G, Landi A. Epidemiology and costs of diabetes. *Transplant Proc*. 2011;43(1):327-9. <http://doi.org/cgzc7k>.
- McDonnell ME, Umpierrez GE. Insulin therapy for the management of hyperglycemia in hospitalized patients. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2012;41(1):175-201. <http://doi.org/cnr8>.
- Cook CB, Tsui C, Ziemer DC, Naylor DB, Miller WJ, Hentz JG. Common reasons for hospitalization in urban diabetes patients. *Ethn Dis*. 2006;16(2):391-7.
- 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(1):16-38. <http://doi.org/fzh7kg>.
- Lansang MC, Umpierrez GE. Inpatient hyperglycemia management: A practical review for primary medical and surgical teams. *Cleve Clin J Med*. 2016;83(5 Suppl 1):S34-43. <http://doi.org/cnr9>.
- Duggan EW, Klopman MA, Berry AJ, Umpierrez G. The Emory University Perioperative Algorithm for the Management of Hyperglycemia and Diabetes in Non-cardiac Surgery Patients. *Curr Diab Rep*. 2016;16(3):34. <http://doi.org/f8drrk>.
- Falciglia M. Causes and consequences of hyperglycemia in critical illness. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2007;10(4):498-503. <http://doi.org/bghmgt>.
- Smith WD, Winterstein AG, Johns T, Rosenberg E, Sauer BC. Causes of hyperglycemia and hypoglycemia in adult inpatients. *Am J Health Syst Pharm*. 2005;62(7):714-9.
- Gomez-Perez FJ, Aguilar-Salinas CA, Almeda-Valdes P, Cuevas-Ramos D, Lerman Garber I, Rull JA. HbA1c for the diagnosis of diabetes mellitus in a developing country. A position article. *Arch Med Res*. 2010;41(4):302-8. <http://doi.org/cz84ms>.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care*. 2014;37(Suppl 1):S14-80. <http://doi.org/twn>.
- Saudek CD, Derr RL, Kalyani RR. Assessing glycemia in diabetes using self-monitoring blood glucose and hemoglobin A1c. *JAMA*. 2006;295(14):1688-97. <http://doi.org/cqkxc4>.
- Inzucchi SE. Clinical practice. Diagnosis of diabetes. *N Engl J Med*. 2012;367(6):542-50. <http://doi.org/8nj>.
- Greci LS, Kailasam M, Malkani S, Katz DL, Hulinsky I, Ahmadi R, et al. Utility of HbA(1c) levels for diabetes case finding in hospitalized patients with hyperglycemia. *Diabetes Care*. 2003;26(4):1064-8. <http://doi.org/cgf7f3>.
- Silverman RA, Thakker U, Ellman T, Wong I, Smith K, Ito K, et al. Hemoglobin A1c as a screen for previously undiagnosed prediabetes and diabetes in an acute-care setting. *Diabetes Care*. 2011;34(9):1908-12. <http://doi.org/ct78k7>.
- McAllister DA, Hughes KA, Lone N, Mills NL, Sattar N, McKnight J, et al. Stress hyperglycaemia in hospitalised patients and their 3-year risk of diabetes: a Scottish retrospective cohort study. *PLoS Med*. 2014;11(8):e1001708. <http://doi.org/f6f552>.
- Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycaemia. *Lancet*. 2009;373(9677):1798-807. <http://doi.org/dh82qq>.
- Marik PE, Bellomo R. Stress hyperglycemia: an essential survival response! *Crit Care Med*. 2013;41(6):e93-4. <http://doi.org/cnsb>.
- Wernly B, Lichtenauer M, Hoppe UC, Jung C. Hyperglycemia in septic patients: an essential stress survival response in all, a robust marker for risk stratification in some, to be messed with in none. *J Thorac Dis*. 2016;8(7):E621-4. <http://doi.org/cnsc>.
- Umpierrez GE, Reyes D, Smiley D, Hermayer K, Khan A, Olson DE, et al. Hospital Discharge Algorithm Based on Admission HbA1c for the Management of Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37(11):2934-9. <http://doi.org/f6k2c9>.
- Douketis J. Review: stress hyperglycemia after ischemic stroke indicates a greater risk for death in patients without diabetes. *ACP J Club*. 2002;136(3):114. <http://doi.org/cnsd>.
- Tracey F, Stout RW. Hyperglycemia in the acute phase of stroke and stress response. *Stroke*. 1994;25(2):524-5. <http://doi.org/fp6d63>.
- van Kooten F, Hoogerbrugge N, Naarding P, Koudstaal PJ. Hyperglycemia in the acute phase of stroke is not caused by stress. *Stroke*. 1993;24(8):1129-32. <http://doi.org/bm45cj>.
- Wilson V. Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis. *Emerg Nurse*. 2012;20(7):14-8. <http://doi.org/cnsf>.
- Chiasson JL, Aris-Jilwan N, Bélanger R, Bertrand S, Beauregard H, Ekoé JM, et al. Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *CMAJ*. 2003;168(7):859-66.
- Yu T, Robotham JL, Yoon Y. Increased production of reactive oxygen species in hyperglycemic conditions requires dynamic change of mitochondrial morphology. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103(8):2653-8. <http://doi.org/ferx49>.
- Ido Y, Carling D, Ruderman N. Hyperglycemia-induced apoptosis in human umbilical vein endothelial cells: inhibition by the AMP-activated protein kinase activation. *Diabetes*. 2002;51(1):159-67. <http://doi.org/b2ctm>.
- Aronson D. Hyperglycemia and the pathobiology of diabetic complications. *Adv Cardiol*. 2008;45:1-16. <http://doi.org/fwqgwp>.
- Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*. 2005;54(6):1615-25. <http://doi.org/d3kkmkj>.

32. **Robertson RP, Harmon J, Tran PO, Poitout V.** Beta-cell glucose toxicity, lipotoxicity, and chronic oxidative stress in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2004;53(Suppl 1):S119-24. <http://doi.org/cdpz33>.
33. **Arnold LM, Mahesri M, McDonnell ME, Alexanian SM.** Glycemic outcomes 3 years after implementation of a perioperative glycemic control algorithm in an academic institution. *Endocr Pract*. 2017;23(2):123-31. <http://doi.org/f9z2zk>.
34. **Bailey T, Gulino A, Higgins MJ, Leach J, Kamath A, Simpson PC.** Accuracy of a first-generation intravenous blood glucose monitoring system in subjects with diabetes mellitus: a multicenter study. *J Diabetes Sci Technol*. 2013;7(6):1484-91. <http://doi.org/cnsg>.
35. **Karon BS, Koch CD, Wockenfus AM, Brown JK.** Accuracy of whole blood glucose measurement when venous catheter blood samples are used on glucose meters. *Diabetes Technol Ther*. 2009;11(12):819-25. <http://doi.org/bxjfn>.
36. **Rao LV, Jakubiak F, Sidwell JS, Winkelman JW, Snyder ML.** Accuracy evaluation of a new glucometer with automated hematocrit measurement and correction. *Clin Chim Acta*. 2005;356(1-2):178-83. <http://doi.org/c2qf9j>.
37. **Rubin RR.** Adherence to pharmacologic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Med*. 2005;118(Suppl 5A):27S-34S. <http://doi.org/d87kwz>.
38. **Jones GC, Khan J, Sainsbury CA.** Is all hypoglycaemia treated as equal? An observational study of how the type of diabetes and treatment prescribed prior to admission influences quality of treatment of inpatient hypoglycaemia. *Acta Diabetol*. 2017;54(3):247-50. <http://doi.org/f9xjmc>.
39. **Ahmann A.** Reduction of hospital costs and length of stay by good control of blood glucose levels. *Endocr Pract*. 2004;10(Suppl 2):53-6. <http://doi.org/cnsh>.
40. **Kagansky N, Levy S, Rimon E, Cojocar L, Fridman A, Ozer Z, et al.** Hypoglycemia as a predictor of mortality in hospitalized elderly patients. *Arch Intern Med*. 2003;163(15):1825-9. <http://doi.org/bk9zcr>.
41. **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(9):2181-6. <http://doi.org/b52c7t>.
42. **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(2):256-61. <http://doi.org/fds26w>.
43. **Roberts GW, Aguilar-Loza N, Esterman A, Burt MG, Stranks SN.** Basal-bolus insulin versus sliding-scale insulin for inpatient glycaemic control: a clinical practice comparison. *Med J Aust*. 2012;196(4):266-9. <http://doi.org/cnsj>.
44. **Umpierrez GE, Hor T, Smiley D, Temponi A, Umpierrez D, Ceron M, et al.** Comparison of inpatient insulin regimens with detemir plus aspart versus neutral protamine hagedom plus regular in medical patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(2):564-9. <http://doi.org/czw2qn>.
45. **Umpierrez GE, Smiley D, Hermayer K, Khan A, Olson DE, Newton C, et al.** Randomized study comparing a Basal-bolus with a basal plus correction insulin regimen for the hospital management of medical and surgical patients with type 2 diabetes: basal plus trial. *Diabetes Care*. 2013;36(8):2169-74. <http://doi.org/cnsc>.
46. **Bellido V, Suarez L, Rodriguez MG, Sanchez C, Dieguez M, Riestra M, et al.** Comparison of Basal-Bolus and Premixed Insulin Regimens in Hospitalized Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(12):2211-6. <http://doi.org/cnsp>.
47. **Bueno E, Benitez A, Ruffinelli JV, Figueredo R, Alsina S, Ojeda A, et al.** Basal-bolus regimen with insulin analogues versus human insulin in medical patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial in latin america. *Endocr Pract*. 2015;21(7):807-13. <http://doi.org/f8rg3w>.
48. **Vellanki P, Bean R, Oyedokun FA, Pasquel FJ1, Smiley D1, Farrokhi F, et al.** Randomized controlled trial of insulin supplementation for correction of bedtime hyperglycemia in hospitalized patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(4):568-74. <http://doi.org/cnsc>.
49. **Umpierrez GE, Gianchandani R, Smiley D, Jacobs S, Wesorick DH, Newton C, et al.** Safety and efficacy of sitagliptin therapy for the inpatient management of general medicine and surgery patients with type 2 diabetes: a pilot, randomized, controlled study. *Diabetes Care*. 2013;36(11):3430-5. <http://doi.org/cnsm>.
50. **Pasquel FJ, Gianchandani R, Rubin DJ, Dungan KM, Anzola I, Gomez PC, et al.** Efficacy of sitagliptin for the hospital management of general medicine and surgery patients with type 2 diabetes (Sita-Hospital): a multicentre, prospective, open-label, non-inferiority randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(2):125-33. <http://doi.org/f9tsk7>.
51. **Álvarez-Rodríguez E, Agud-Fernández M, Caurel-Sastre Z, Gallego-Mínguez I, Carballo Cardona C, Juan Arribas A, et al.** Recomendaciones de manejo de la diabetes, de sus complicaciones metabólicas agudas y de la hiperglucemia relacionada con corticoides en los servicios de urgencias. *Emergencias*. 2016;28(6):400-17.
52. **Simmons D, Hartnell S, Watts J, Ward C, Davenport K, Gunn E, et al.** Effectiveness of a multidisciplinary team approach to the prevention of readmission for acute glycaemic events. *Diabet Med*. 2015;32(10):1361-7. <http://doi.org/f7t4m5>.
53. **Dungan KM, Sagrilla C, Abdel-Rasoul M, Osei K.** Prandial insulin dosing using the carbohydrate counting technique in hospitalized patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(11):3476-82. <http://doi.org/cnsm>.
54. **Schwartz S, DeFronzo RA.** Is incretin-based therapy ready for the care of hospitalized patients with type 2 diabetes?: The time has come for GLP-1 receptor agonists! *Diabetes Care*. 2013;36(7):2107-11. <http://doi.org/f43xjw>.
55. **Christensen MB, Gottfredsen A, Nørgaard K.** Efficacy of basal-bolus insulin regimens in the inpatient management of non-critically ill patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017;33(5). <http://doi.org/f9q39p>.