

表 題 救急搬送患者における来院時の血液検査データと院内死亡の関連

論文の区分 論文博士

著 者 名 吉永 亮

所 属 飯塚病院東洋医学センター漢方診療科

2019年 2月 15日申請の学位論文

紹介教員 地域医療学系 専攻 地域医療学  
職名・氏名 石川 鎮清 教授

## 目次

I	はじめに	.....	P.1
II	目的	.....	P.3
III	方法	.....	P.5
IV	結果	.....	P.9
V	考察	.....	P.16
VI	おわりに	.....	P.23
VII	参考文献	.....	P.24

## I はじめに

わが国における救急搬送患者数は増加傾向である。また、高齢化に伴って医学的問題のみだけでなく、複数の合併症をもつ、認知症などの精神医学的問題が背景にある、家庭・社会的な諸問題を抱えているなど、より複雑化した救急搬送患者が増えている。救急外来では、主訴を含めた医療面接、初期バイタルサイン、意識レベル、身体所見に加えて血算・生化学・血液ガス検査、画像検査などの情報を統合的に判断しトリアージを行っているが、より効率的に短時間で予後を予測する方法の開発が望まれる。敗血症の予測指標として、2016年に quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA)スコアが策定された(1)。qSOFA スコアはベッドサイドで簡便に素早くスコアリングできる意識（意識の変容）、循環（収縮期血圧 100mmHg 以下）、呼吸（呼吸数 22 回/分以上）の3つの因子からなり、2点以上であれば敗血症を疑って、臓器障害の評価を行うことが推奨され、わが国でも普及しつつある。一方、採血検査から得られるバイオマーカーは、生理学的な異常を客観的に評価できる指標であるが、救急搬送患者における予後との関連を検討した研究は少ない。これまでの救急患者におけるバイオマーカーについては、欧米人の研究として、乳酸値が感染症の有無に関わらず致命率に関連すること(2)、非糖尿病患者における救急外来での血糖値が院内予後に関連すること(3)、ST 上昇を伴う急性心

筋梗塞患者における CRP 値レベルの上昇はその予後と関連すること(4)などの報告がある。しかし、わが国における救急搬送患者とバイオマーカーを用いた予後に関する研究は極めて稀である。今回、プライマリ・ケアでも日常的に測定される血糖値と C-reactive protein(CRP)に着目し、来院時の血糖値とすべての救急搬送患者の院内予後との関連(研究1)、来院時の CRP 値と救急搬送された心血管病患者の院内予後との関連(研究2)を後向きコホート研究で検討することとした。

## II 目的

### (研究 1)

血糖は全ての臓器の主要なエネルギー源で、生存に必須である。特に、脳は最もエネルギーを消費する臓器であることから、低血糖が遷延すると不可逆性の脳傷害が残る。そのため救急外来だけでなく、地域医療、プライマリ・ケアの現場でも低血糖は迅速に対応する必要がある。しかし、低血糖をきたした救急患者の予後の関する報告は稀であり、さらに血糖値がどの程度低ければ、死亡リスクが高まるのか調査した報告はない。同様に、高血糖と院内死亡の関連に関する報告も稀である。

今回、救急搬送患者の来院時の血糖値と院内予後との関連を後向きコホート研究で検討することを目的とした。

### (研究 2)

わが国の救急医療の現場では、血液検査で CRP 値を測定することは日常的に行われている。しかし、救急患者の予後を予測するマーカーとして、CRP 値を測定することの有用性は議論のあるところである。また一方で、高感度 CRP レベルは、動脈硬化の程度や将来的な心血管イベントを予測するマーカーとしても知られている(5-8)。今回、救急搬送された心血管病患者とそのサブタイプ

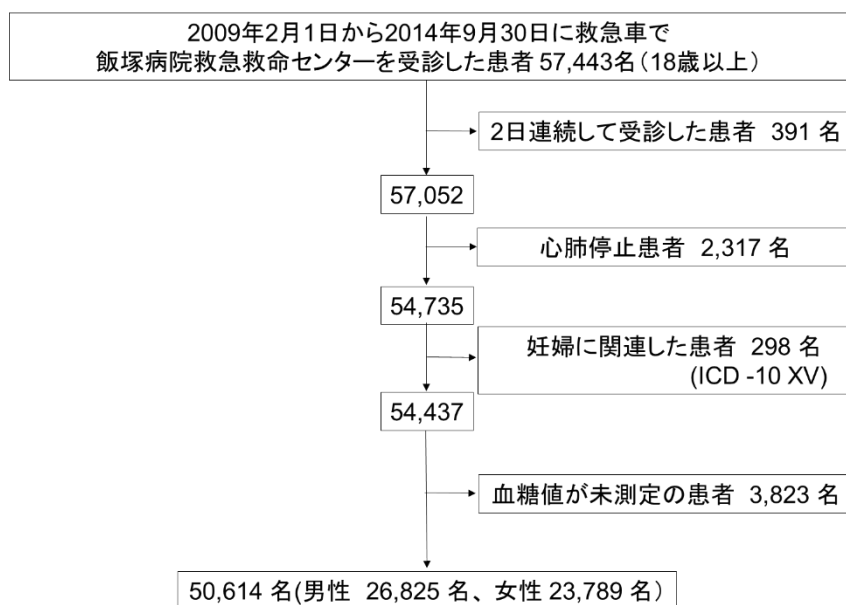
(心筋梗塞、心不全、脳梗塞、脳出血)における来院時の CRP レベルと院内予後との関連を後向きコホート研究で検討することで、心血管病患者のより効果的なトリアージ法を確立することを目的とした。

### III 方法

#### 研究デザインおよび対象

##### (研究 1)

2006年2月1日～2014年9月30日に救急車で飯塚病院救命救急センターを受診した18歳以上の患者57,443名から、2日連続して受診(391名)、心肺停止(2,132名)、妊婦(449名)を除外した54,437名をエントリーした。救急外来で来院時の血糖値を測定していない3,823名を除いた50,614名を解析した(図1)。

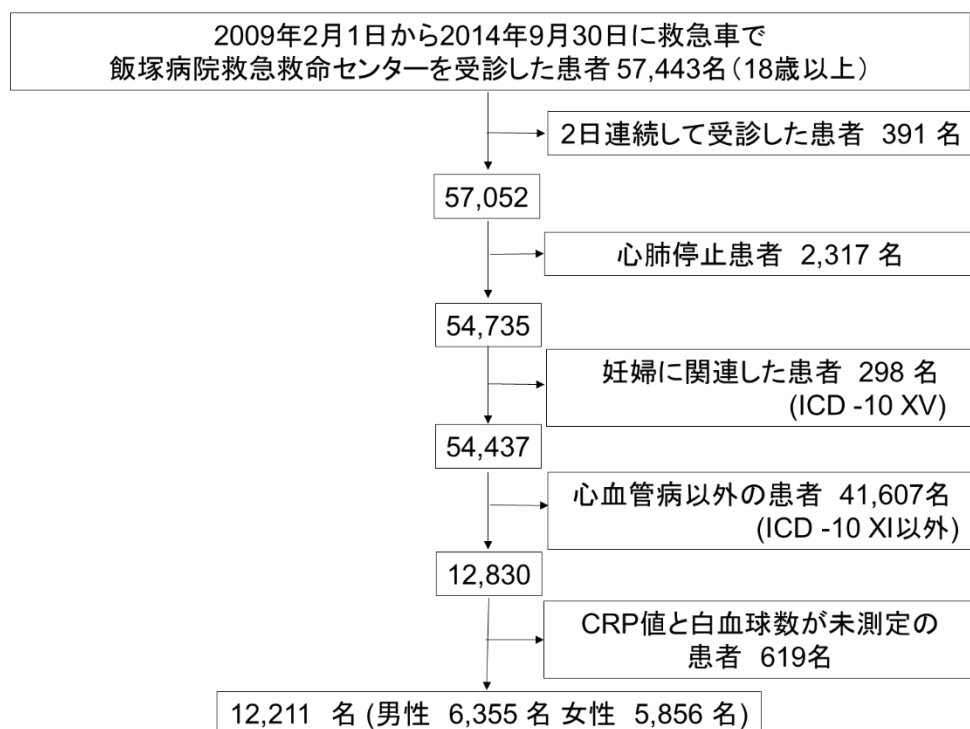


(図1) (研究1) のフローダイアグラム

ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th revision, XV:O00-I99 (妊娠、分娩および産褥)

## (研究 2)

(研究 1)と同様に 2006 年 2 月 1 日～2014 年 9 月 30 日に救急車で飯塚病院救命救急センターを受診した 18 歳以上の患者 57,443 名から、2 日連続して受診 (391 名)、心肺停止(2,132 名)、妊婦(449 名)を除外した 54,437 名をエントリーした。救急外来において心血管病以外と診断された 41,607 名、さらに CRP 値と白血球数を測定していない 619 名を除いた 12,211 名を解析した(図 2)。



(図 2) (研究 2) のフローダイアグラム

ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th revision、XV:O00-I99 (妊娠、分娩および産褥)、XI:I00-I99 (循環器系の疾患)、CRP:C-reactive protein



## データ収集と血液検査データの測定

### (研究 1)

各患者の年齢、性別、入院期間、退院時転帰、来院時の血糖値を電子カルテから抽出した。血糖値は、救急外来に到着後、通常の診療業務の一環で採取され、患者毎にすみやかにグルコースオキシダーゼ法を用いて測定した。

### (研究 2)

各患者の年齢、性別、入院期間、退院時転帰、救急外来における診断名、来院時の CRP 値、白血球数を電子カルテから抽出した。CRP 値は、救急外来に到着後、通常の診療業務の一環で採取され、患者毎にすみやかにラテックス凝集法を用いて測定した。

心血管病の診断に関して、当院では救急外来で救急担当医が初期診療を行い、心血管病が疑われる場合には専門医（循環器内科医、神経内科医、脳外科医、心臓血管外科医）にコンサルトして、専門医による診察、バイタルサイン、身体所見、心電図、画像検査（超音波検査、X線検査、CT検査、MRI検査）を参考に、International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision (ICD-10)に従って主診断名を決定している。

(研究 2)において、救急外来における主診断名が循環器系の疾患(XI:I00-I99)

と分類されたものを心血管病と定義した。さらに、心血管病を心筋梗塞(I21–I24)、心不全(I50)、脳出血(I61)、脳梗塞(I63)、その他に分類した。

### エンドポイントと統計解析

エンドポイントは入院中の全ての死亡とした。さらに（研究 2）の死因に関して、死亡診断書の死亡の原因（I 欄）で最も死亡に影響を与えた疾病名に記載されている診断名が登録された死因を電子カルテから抽出して、心血管病死亡(ICD-10 XI)と心血管病以外の死亡(ICD-10 XI 以外)に分類した。心血管病以外の死亡においては ICD-10 の分類に従い、感染症、悪性腫瘍、その他の死亡にさらに分類した。

本研究では 2014 年 11 月 30 日の時点で入院中の場合は生存として解析した。救急外来から帰宅した患者も同様に生存として、入院期間は 1 日として計算した。血糖値レベル、CRP 値レベル毎に院内致命率を算出し、相対危険（性・年齢調整）と 95%信頼区間は COX 比例ハザードモデルを用いて算出した。（研究 2）における傾向性の検定も同様に COX 比例ハザードモデルを用いて算出した。p 値が 0.05 未満を統計学的有意とし、全ての解析は SAS software package ver. 9.4 (SAS Institute, Cary, NC)を用いた。

## IV 結果

### (研究 1)

年齢分布は 18-106 歳で中央値は 72 歳であり、男性 53%、女性 47%であった。入院期間の中央値は 5.0 日であり、3,577 名が死亡した（致命率 7.1%）。来院時の血糖値レベルと院内致命率と相対危険（性・年齢調整）を図 3 に示す。

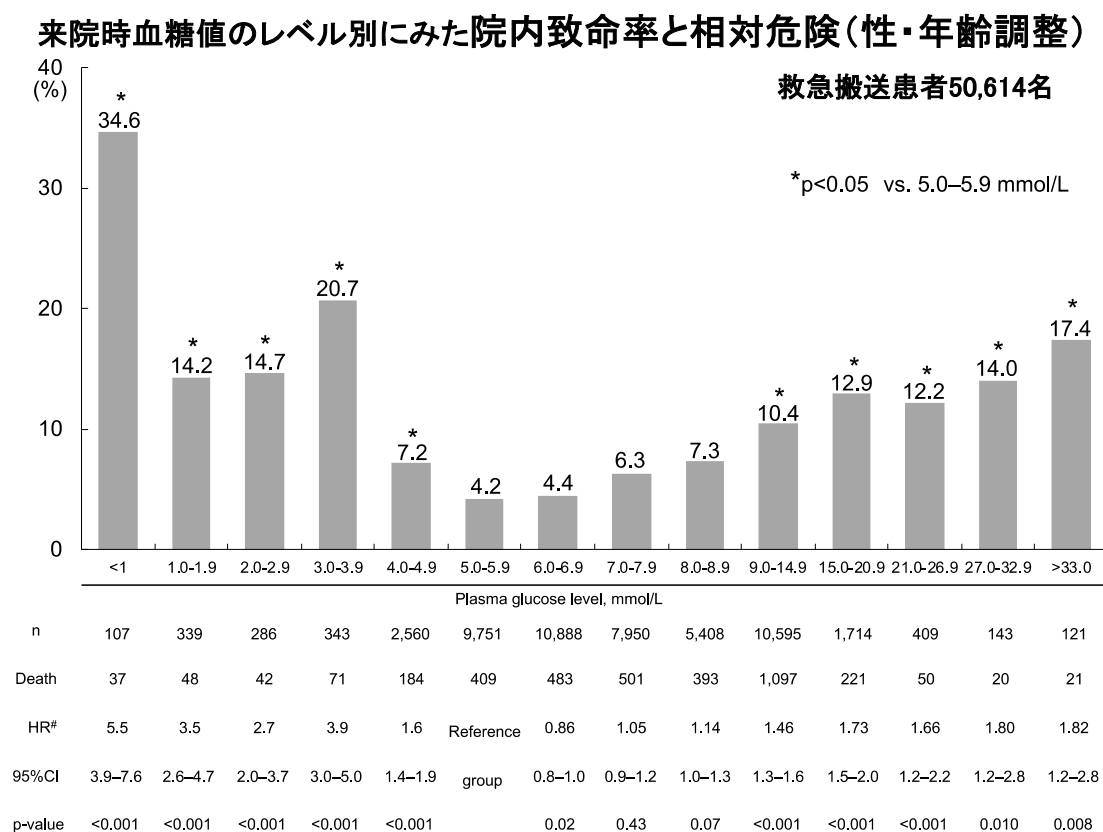


図 3 来院時の血糖値レベルと院内致命率と相対危険（性・年齢調整）

HR: Hazard ratio、CI: Confidence interval、#Adjustment was performed for age and sex.

来院時の血糖値レベルと院内致命率は U-Shape の関連を認めた。最も致

命率が低かったのが血糖値 5.0-5.9mmol/L のグループ (4.2%) で、血糖値が低下するに従い、院内致死率は増加し、特に血糖値 3.0-3.9mmol/L から急激に増加した。最も院内致死率が高かったのは血糖値 < 1.0mmol/L のグループで 34.6% に達した。相対危険 (性・年齢調整) は血糖値 < 4.9mmol/L から血糖値 5.0-5.9mmol/L のグループと比較して有意に高かった ( $p < 0.05$ )。一方、血糖値の上昇に従って院内致死率は緩やかに上昇し、血糖値 > 33.0mmol/L のグループで 17.4% に達した。相対危険 (性・年齢調整) は血糖値 > 9.0mmol/L から血糖値 5.0-5.9mmol/L のグループと比較して有意に高かった ( $p < 0.05$ )。

また、血糖値 < 3.0mmol/L の患者 (n=732) を糖尿病薬剤の使用の有無で分けた場合、糖尿病薬剤の非使用群の院内致死率 (44.0%、n=273) の方が糖尿病薬剤の使用群 (1.5%、n=459) より著しく高かった。

## (研究 2)

年齢分布は 18-104 歳で中央値は 76 歳であり、男性 52%、女性 48%であった。入院期間の中央値は 14.0 日であり、1,156 名が死亡した (致死率 9.5%)。過去の冠動脈疾患に対する 1 次予防の CRP のカットオフ値は CRP 値 = 3.0mg/L であることを参考に(9)、CRP 値 < 3.0mg/L のグループを対照群として、CRP 値  $\geq$  3.0mg/L を四分位した。来院時 CRP 値レベル毎における院内致死率(図 4)

と相対危険（性・年齢調整）を示す(図 5)。

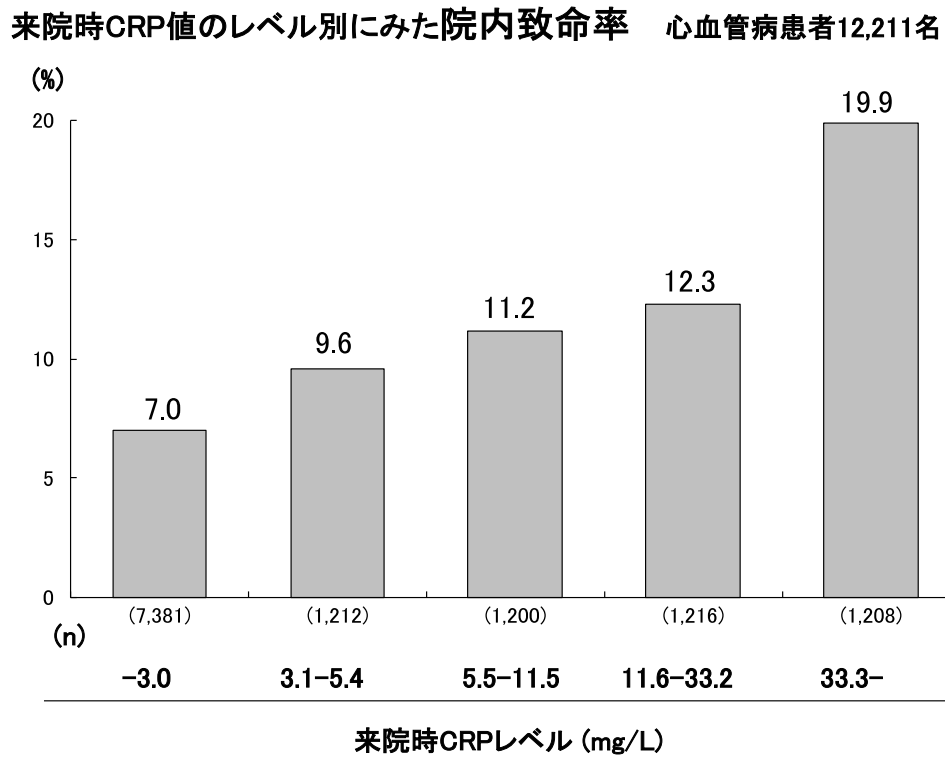


図 4 来院時 CRP 値レベル別みた院内致命率  
CRP:C-reactive protein

### 来院時CRP値のレベル別にみた相対危険(性・年齢調整)

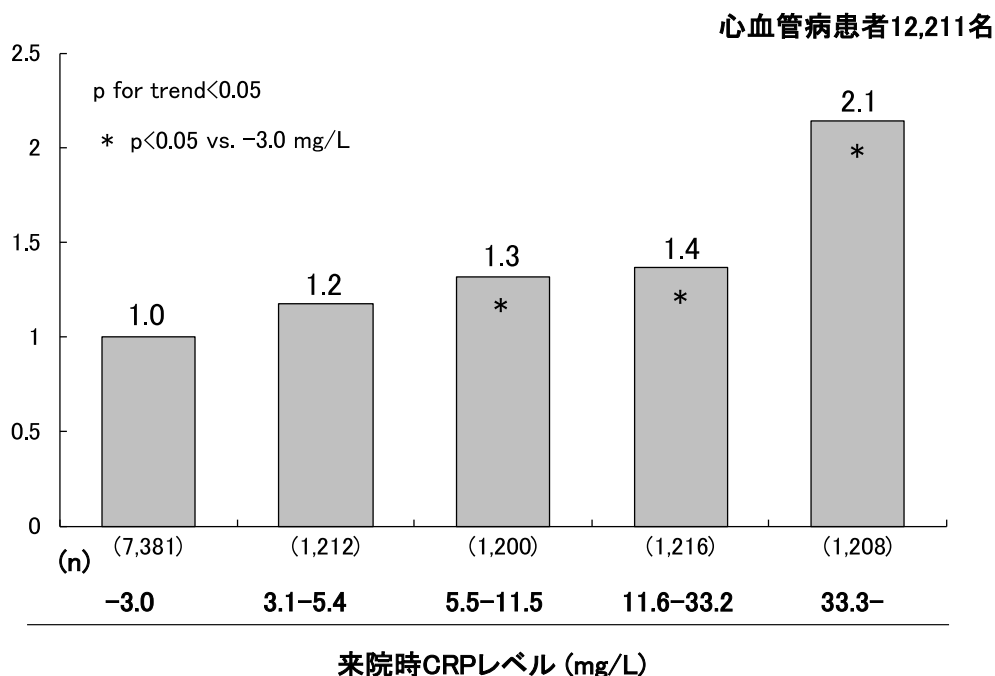


図 5 来院時 CRP 値レベル別みた相対危険 (性・年齢調整)  
CRP:C-reactive protein

(図 4)において、来院時 CRP 値が上昇するに従って院内致死率は増加した。来院時 CRP 値 $\geq 33.3$  mg/L では院内致死率は 19.9%に達した。(図 5)において、相対危険 (性・年齢調整) も同様に来院時 CRP 値が上昇するに従って増加した (p for trend< 0.05)。相対危険 (性・年齢調整) は来院時 CRP 値 $\geq 5.5$  mg/L のグループで CRP 値<3.0mg/L と比較して有意に高かった (p< 0.05)。これらの関係は白血球数を追加して調整しても同様の結果であった。

次に、心血管病を心筋梗塞、心不全、脳梗塞、脳出血のサブタイプにわ

けて相対危険（性・年齢調整）を算出した（図 6）。

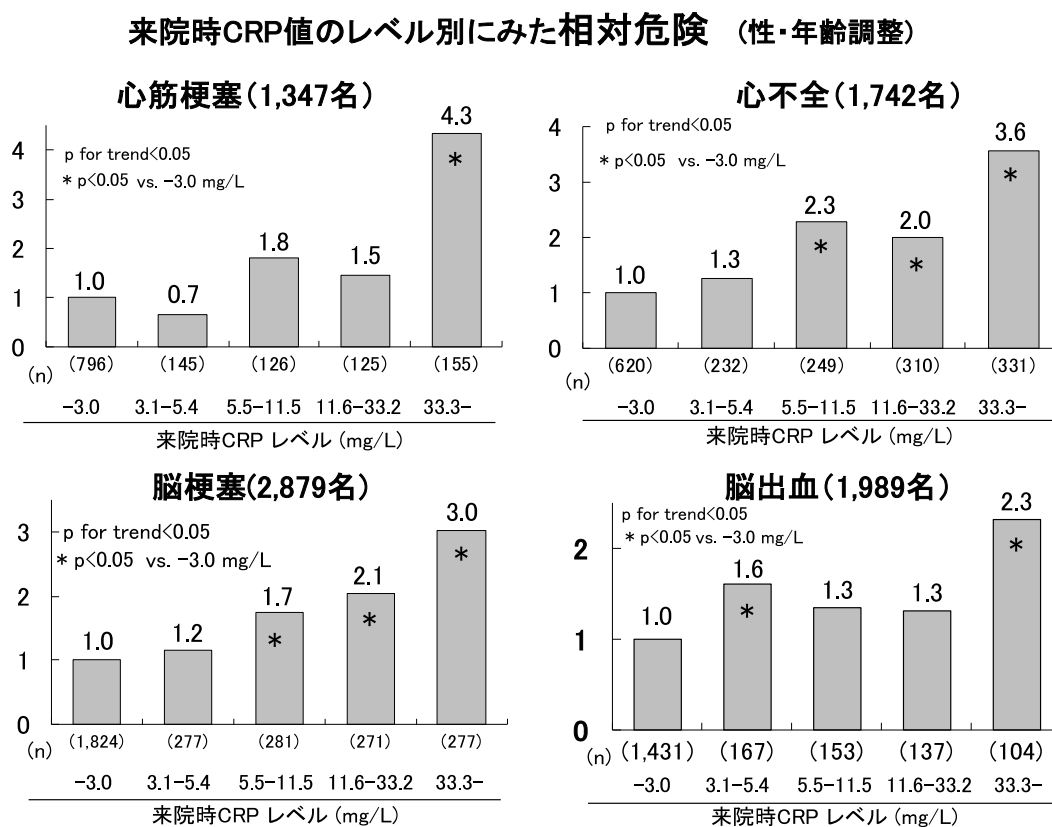


図 6 心血管病のサブタイプ毎の来院時 CRP 値レベル別みた相対危険（性・年齢調整） CRP:C-reactive protein

心血管病を心筋梗塞、心不全、脳梗塞、脳出血のサブタイプにわけても同様に、来院時 CRP 値が上昇するに従って院内致命率は増加した（ $p$  for trend<0.05）。

さらに、死因を心血管病死亡と心血管病以外の死亡にわけて、相対危険（性・年齢調整）を算出した（図 7）。

## 来院時CRP値のレベル別にみた相対危険(死因別)

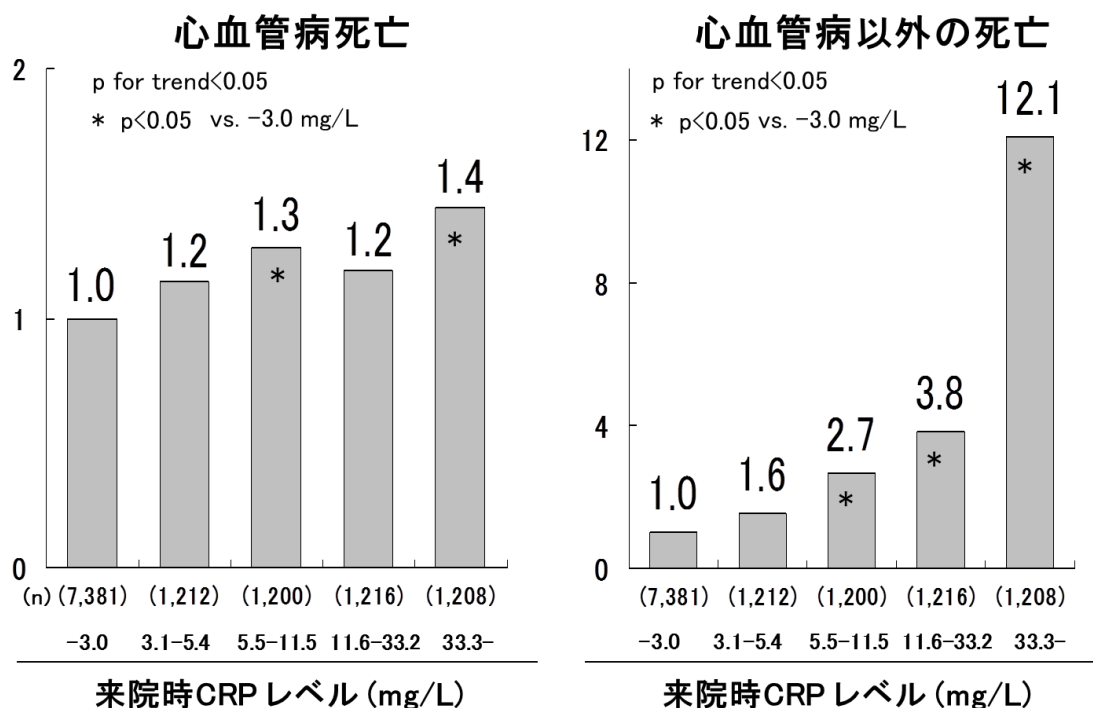


図7 来院時CRP値レベル別みた相対危険(性・年齢調整)(死因別)  
CRP:C-reactive protein

(図7)において、死因を心血管病死亡と心血管病以外の死亡にわけても同様に、来院時CRP値が上昇するに従って相対危険(性・年齢調整)は増加した(p for trend < 0.05)。来院時CRP値 $\geq$ 33.3 mg/Lのグループでは、CRP値 < 3.0 mg/Lのグループと比較して相対危険(性・年齢調整)は心血管病死亡では1.4(95%信頼区間 1.2-1.7, p < 0.05)、心血管病以外の死亡では12.1(95%信頼区間 8.1-18.0, p < 0.05)であり、その関連は心血管病以外の死亡の方が強かった。

最後に来院時CRP値レベル別にみた死因の割合を(図8)に示す。



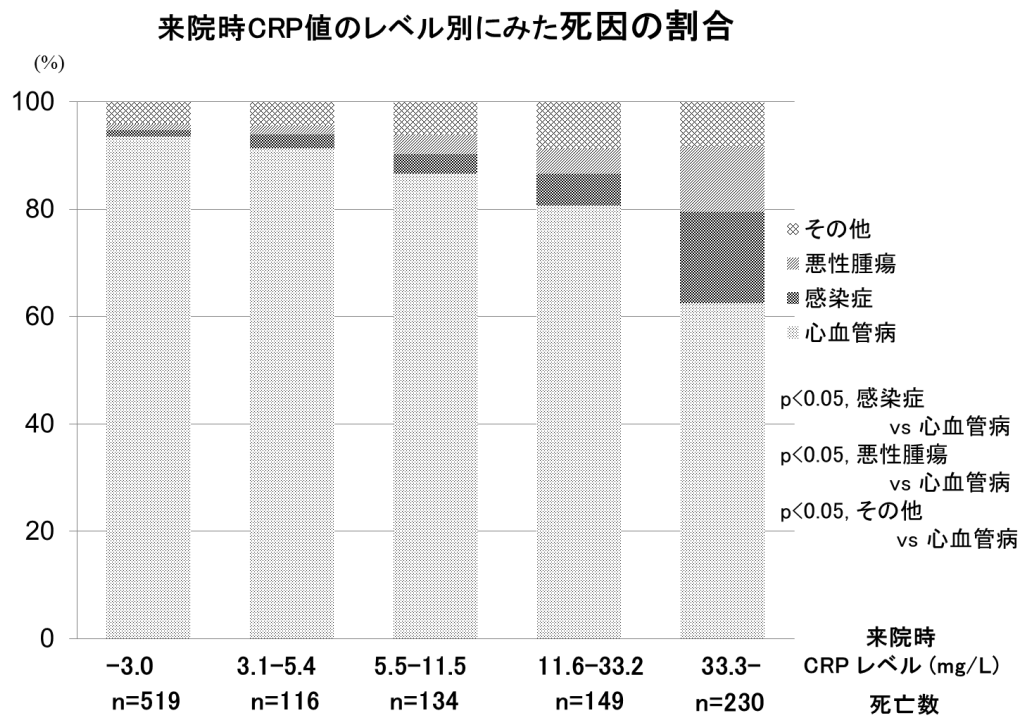


図 8 来院時 CRP 値レベル別にみた死因の割合  
CRP:C-reactive protein

心血管病以外の死亡の割合は 6.4% (CRP 値<3.0mg/L)、8.6% (3.1≤CRP 値<5.4mg/L)、13.5% (5.5≤CRP 値<11.5mg/L)、19.3% (11.6≤CRP 値<33.2mg/L)、37.5% (CRP 値≥33.3 mg/L) と CRP 値の上昇とともに増加した。

CRP 値≥33.3 mg/L のグループ(総死亡 240 名)では、心血管病死亡 62.5% (150 名)、感染症による死亡 17.1% (41 名)、悪性腫瘍による死亡 12.1% (29 名)、その他 8.3% (20 名)であった。また、感染症による死亡数は CRP 値の上昇に従い有意に増加する傾向があった ( $\chi^2=101.7, p<0.05$ )。同様の結果が悪性腫瘍による死亡 ( $\chi^2=67.4, p<0.05$ )、その他の死亡 ( $\chi^2=15.7, p<0.05$ ) でも認められた。

## V 考察

### (研究 1)

本研究において、救急外来における来院時の血糖値と院内致死率の関連は U-shape の関連があることが示された。もっとも致死率が低かったのは 5.0-5.9 mmol/L のグループであった。血糖値が低下するに従って院内致死率は増加し、特に 3.0-3.9 mmol/L から院内致死率は急激に増加した。一方、血糖値が増加するに従い 5mmol/L 以上から院内致死率は漸増した。また、血糖値 3mmol/L 以下の症例を糖尿病薬剤の使用の有無でわけた場合、院内致死率は、糖尿病薬剤の非使用群では 44.0%、糖尿病薬剤の使用群では 1.5%と糖尿病薬剤の非使用群の方が著明に高かった。

2017 年、International Hypoglycaemia Study Group は、血糖値<3.0 mmol/L を臨床的に重要な低血糖として定義した(10)。このカットオフ値はいくつかの根拠に基づいて決定されている。第一に、血糖値<2.8 mmol/L は非糖尿病患者において生理学的状態では起こりえない血糖値であること、次に非糖尿病患者において意識障害を呈するカットオフ値が血糖値<2.8 mmol/L であること、さらに血糖値<2.8 mmol/L、もしくは血糖値<3.0 mmol/L は、拮抗ホルモンによる血糖調節の障害により引き起こされることといったこれらの生理学的な反応である。さらに外来での糖尿病患者や ICU 入室患者の血糖コントロールに

関する 3 つの大規模な介入研究において、血糖値<2.8 mmol/L が致命率と関連しているという報告(11-13)である。しかしながら、これらは低血糖患者の予後を直接反映しているとは言い難い。また、救急患者における血糖値と院内死亡の関連を調査した研究(3, 14, 15)はいくつかあるが血糖値を 1.0mmol/L 単位に区切って院内死亡との関連をみた報告はない。さらに本研究が来院時の血糖値 3.0–3.9 mmol/L で入院後の院内死亡と関連することを示した初めての研究である。よって、(研究 1)の結果から臨床的に重要な低血糖の定義としては、血糖値<3.0 mmol/L のみでなく、血糖値 3.0–4.0 mmol/L も含まれるべきであると考えられた。また本研究において、血糖値<1.0 mmol/L のグループの致命率は 34.6%に達し、全てのグループで最も高かった。検索の限りでは、低血糖の中でも血糖値<1.0 mmol/L が極端に予後の悪いことを示した論文は他にないことから、救急外来のセッティングで有用な情報となりうると考えられた。

また、血糖値<3.0 mmol/L の低血糖患者を糖尿病薬剤の使用の有無で分けた場合、糖尿病薬剤の使用がない群の方が糖尿病薬剤の使用群より著しく院内致命率が高かった。その理由として、糖尿病薬剤の使用がない低血糖の患者では、予後の悪い重篤な疾患が原因で低血糖をきたした可能性が考えられた。血糖値は、肝臓でのグリコーゲンの分解と肝臓と一部腎臓での糖新生による内因性グルコースの産生とグルコースの制御因子であるインスリン、グルカゴン、

アドレナリンなどのホルモン濃度の調節により比較的狭い範囲に維持されている。重症疾患ではしばしばストレス性高血糖を生じる。この血糖値の上昇はストレスによるエピネフリン、ノルエピネフリン、コルチゾルの分泌増加を介する肝臓での糖新生の増加が最も重要な要因で、それ以外に肝臓でのグリコーゲンの分解の増加、インスリン抵抗性の増大などがメカニズムとして考えられている(16,17)。しかし、敗血症、肝不全、心不全、腎不全、飢餓状態は、しばしば低血糖の原因となる(18)。そのメカニズムとして、敗血症では末梢組織と肝臓、脾臓、肺などのマクロファージの豊富な臓器でのグルコース消費量の増加により低血糖を生じる(19, 20)。肝不全では肝臓での糖新生の障害とグリコーゲン貯蔵の枯渇が低血糖の原因である(21)。心不全患者の低血糖の機序は明らかでないが、肝うっ血による糖新生の障害と低栄養と消化管の吸収障害から生じるグリコーゲン貯蔵の減少が推測されている(22, 23)。腎不全患者における低血糖の原因は、腎臓での糖新生の障害、インスリンクリアランスの低下、摂取カロリーの低下、低血糖を生じうる薬物代謝の低下など複数が関与する。また、飢餓状態では体脂肪と筋肉量が枯渇した状況下での糖新生前駆体（アミノ酸など）の不足が低血糖の原因である(24, 25)。したがって、糖尿病薬剤を使用していない患者の低血糖では、背景にこれらの予後の悪い重症疾患がある可能性があり、救急外来では特に注意を払う必要があると考えられた。

また本研究において、血糖値が増加するに従って血糖値 $\geq 9.0$  mmol/L のグループで死亡リスクが血糖値 5.0-5.9 mmol/L のグループと比較して有意に高かった。いくつかの研究で救急入院した非糖尿病患者における高血糖は致命率と関連という報告(3, 14, 26)がある。本研究とあわせると高血糖も院内死亡のリスクが高いことを示す有用なバイオマーカーになる可能性が推測された。高血糖と院内死亡のリスクが関連する明確な理由は不明であるが、高血糖による免疫システムの障害、炎症メディエーターの増加、心血管系への有害な影響が関与する可能性が推測されている(27)。

本研究において、救急外来における血糖値を測定することで、院内死亡のリスクを層別できる可能性が示された。低血糖、高血糖はともに死亡リスクとなり、特に血糖値 $< 4.0$  mmol/L で院内致命率が高かった。加えて、糖尿病薬剤の使用のない低血糖患者には特に注意を払う必要がある。

## (研究 2)

本研究において、救急搬送された心血管病患者において来院時の CRP 値が上昇するに従って死亡リスクが増大することが示された。すべての死亡と同様に、死因別にわけた心血管病死亡と心血管病以外の死亡でも CRP 値が上昇するに従って死亡リスクが増大した。その関連は心血管病以外の死亡の方が心血

管病死亡よりも大きかった。

本研究から、救急搬送された心血管病患者の来院時 CRP 値は、院内死亡のリスクを予測するシンプルかつ迅速に利用可能なバイオマーカーであることが推測された。本研究では、心血管病患者の来院時 CRP 値 $\geq 5.5$  mg/L で死亡リスクが有意に増加し、心血管病を心筋梗塞、心不全、脳梗塞、脳出血のサブタイプに分けても同様の結果であった。CRP は急性相反応物質で、組織障害、感染、炎症、悪性腫瘍の浸潤などにより上昇する非特異的な全身性炎症マーカーである。急性期の心血管病の予後と CRP 値が関連するという過去の報告はいくつかあるが(4, 28)、日本人における高感度 CRP レベルは欧米人と比較してずっと低いことが知られている(29)。本研究の結果から、わが国の救急外来のセッティングでも心血管病患者における来院時の CRP 値が死亡リスクの層別化に活用できることが推測された。

さらに本研究では、死因を心血管病死亡と心血管病以外の死亡にわけて解析した。CRP 値が上昇するに従って、心血管病死亡リスクが増大したことは CRP 値レベルそのものが、全身の微小血管障害と関連する心血管病の重症度と関連している可能性があるとして推測された。また、CRP 値が上昇するに従って、心血管病以外の死亡リスクも同様に増大し、その関連は心血管病死亡よりも強かった。さらに心血管病以外の死亡の割合は CRP 値の上昇に従って増加し、

CRP 値 $\geq$ 33.3 mg/L のグループでは 37.5%に達した。主要な死因は感染症と悪性腫瘍であったことから、来院時の CRP 値が上昇していた患者の中には、救急外来で感染症や悪性腫瘍などの合併症が存在していた可能性も考えられた。これらのデータから、救急外来で CRP 値が上昇した心血管病の患者をみた場合、他の合併症の検索も同時に行う必要があると考えられ、特に感染症が疑われる場合には感染源の検索と適切な抗菌薬の投与を遅滞なく行う必要性があることが推測された。

本研究において、救急搬送された心血管病患者の CRP 値を測定することで、院内死亡のリスクを層別できる可能性が示され、心血管病をサブタイプ（心筋梗塞、心不全、脳梗塞、脳出血）にわけても同様の結果であった。CRP レベルと院内死亡の関連は心血管病死亡よりも、心血管病以外の死亡の方が強く、CRP 値 $\geq$ 33.3 mg/L のグループでは来院時の心血管病以外の死亡が 37.5%を占めることに注意する必要がある。

## まとめ

本研究から、一般的な血液検査データである血糖値、CRP 値とその後の院内致命率との関連が明らかになった。本研究のような大規模なコホート研究は本邦では稀であり、本研究はわが国における救急診療で有用な情報であると考えられる。本研究で得られた日常的に測定される血糖値や CRP 値の血液検査デー

タから救急搬送患者の生命予後の予測が重症患者の見落としを防ぐトリアージとなりうる可能性がある。具体的には、前述の簡便な敗血症の予測ツールである qSOFA スコアは、その予後的価値には議論があり、感染症を疑った症例における qSOFA スコアによる院内死亡の予測の感度は 60.8%と低いとする報告がある(30)。また、qSOFA スコアは短い時間の単位で変化するため、診察のタイミングによる影響を受けやすい。本研究で得られた血糖値や CRP 値による院内予後の予測により qSOFA スコアが偽陰性であった予後の悪い患者の見落としの防止に寄与できる可能性がある。

本研究の限界として、第一に、単一の医療機関の研究であり致命率や相對危険は一般化できない可能性がある。第 2 に、基礎疾患、バイタルサイン、他の検査データなどの交絡因子が考慮されていないことがあげられる。第 3 に、血糖値や CRP 値は来院時に測定されたもののみで解析を行っていることである。救急搬送に至った原因とは異なる誘因で異常値であったケースや来院時が検査値の異常をきたすピークと異なっていた可能性も考えられる。



## VI おわりに

### 課題と展望

本研究では、単独の血液検査データと院内死亡との関連を調査した。理想的には、本研究で行った解析は血液検査データ、意識レベル、バイタルサインを統合させた Acute Physiology and Chronic Health Evaluation(APACHE)、Sepsis-related Organ Failure Assessment(SOFA)などの既存の重症度のスコアリングシステムに血糖値やCRP値レベルを追加することでより正確な予後を予測できるか評価すべきである。しかしながら、本研究ではバイタルサインや基礎疾患などのデータを解析できなかったため、代わりに日常診療で測定可能な血糖値やCRP値の単独の血液検査データと院内予後との関連を大規模な後ろ向きコホート研究で検討した。今後は、他の血液検査データ、意識レベルやバイタルサインを含めたデータと組み合わせ、効率的に短時間でより正確な予後を予測する方法を開発する必要がある。

## VII 参考文献

1. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, Rubenfeld G, Kahn JM, Shankar-Hari M, Singer M, Deutschman CS, Escobar GJ, Angus DC. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):762-74.
2. del Portal DA, Shofer F, Mikkelsen ME, Dorsey PJ, Jr., Gaieski DF, Goyal M, Synnestvedt M, Weiner MG, Pines JM. Emergency department lactate is associated with mortality in older adults admitted with and without infections. *Acad Emerg Med*. 2010;17(3):260-8.
3. Cheung NW, Li S, Ma G, Crampton R. The relationship between admission blood glucose levels and hospital mortality. *Diabetologia*. 2008;51(6):952-5.
4. Canale ML, Stroppa S, Caravelli P, Petronio AS, Mariotti R, Mariani M, Balbarini A, Barsotti A. Admission C-reactive protein serum levels and survival in patients with acute myocardial infarction with persistent ST elevation. *Coron Artery Dis*. 2006;17(8):693-8.
5. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH.

Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med.* 1997;336(14):973-9.

6. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med.* 2000;343(16):1139-47.

7. Boekholdt SM, Hack CE, Sandhu MS, Luben R, Bingham SA, Wareham NJ, Peters RJ, Jukema JW, Day NE, Kastelein JJ, Khaw KT. C-reactive protein levels and coronary artery disease incidence and mortality in apparently healthy men and women: the EPIC-Norfolk prospective population study 1993-2003. *Atherosclerosis.* 2006;187(2):415-22.

8. Sabatine MS, Morrow DA, Jablonski KA, Rice MM, Warnica JW, Domanski MJ, Hsia J, Gersh BJ, Rifai N, Ridker PM, Pfeffer MA, Braunwald E, Peace Investigators. Prognostic significance of the Centers for Disease Control/American Heart Association high-sensitivity C-reactive protein cut points for cardiovascular and other outcomes in patients with stable coronary artery disease. *Circulation.* 2007;115(12):1528-36.

9. Buckley DI, Fu R, Freeman M, Rogers K, Helfand M. C-reactive

protein as a risk factor for coronary heart disease: a systematic review and meta-analyses for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2009;151(7):483-95.

10. International Hypoglycaemia Study G. 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(1):155-7.

11. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, Buse JB, Byington RP, Cutler JA, Dudl RJ, Ismail-Beigi F, Kimel AR, Hoogwerf B, Horowitz KR, Savage P J, Seaquist ER, Simmons DL, Sivitz WI, Speril-Hillen JM, Sweeney ME. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ.* 2010;340:b4909.

12. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Liu B, Chittock DR, Norton R, Myburgh JA, McArthur C, Mitchell I, Foster D, Dhingra V, Henderson WR, Ronco JJ, Bellomo R, Cook D, McDonald E, Dodek P, Hebert PC, Heyland DK, Robinson BG. Hypoglycemia and risk of death in critically

ill patients. *N Engl J Med.* 2012;367(12):1108-18.

13. ORIGIN Trial Investigators, Mellbin LG, Ryden L, Riddle MC, Probstfield J, Rosenstock J, Diaz R, Yusuf S, Gerstein HC. Does hypoglycaemia increase the risk of cardiovascular events? A report from the ORIGIN trial. *Eur Heart J.* 2013;34(40):3137-44.

14. Glynn N, Owens L, Bennett K, Healy ML, Silke B. Glucose as a risk predictor in acute medical emergency admissions. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;103(1):119-26.

15. Tsujimoto T, Yamamoto-Honda R, Kajio H, Kishimoto M, Noto H, Hachiya R, Kimura A, Kakei M, Noda M. Prediction of 90-day mortality in patients without diabetes by severe hypoglycemia: blood glucose level as a novel marker of severity of underlying disease. *Acta Diabetol.* 2015;52(2):307-14.

16. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycaemia. *Lancet.* 2009;373(9677):1798-807.

17. Marik PE, Bellomo R. Stress hyperglycemia: an essential survival response! *Crit Care.* 2013;17(2):305.

18. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist

ER, Service FJ; Endocrine Society. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(3):709-28.

19. Maitra SR, Wojnar MM, Lang CH. Alterations in tissue glucose uptake during the hyperglycemic and hypoglycemic phases of sepsis. *Shock.* 2000;13(5):379-85.

20. Plummer MP, Deane AM. Dysglycemia and Glucose Control During Sepsis. *Clin Chest Med.* 2016;37(2):309-19.

21. Sherlock S, Parbhoo SP. The management of acute hepatic failure. *Postgrad Med J.* 1971;47(549):493-8.

22. Mellinkoff SM, Tumulty PA. Hepatic hypoglycemia; its occurrence in congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1952;247(20):745-50.

23. Benzing G, 3rd, Schubert W, Sug G, Kaplan S. Simultaneous hypoglycemia and acute congestive heart failure. *Circulation.* 1969;40(2):209-16.

24. Cahill GF, Jr. Starvation in man. *N Engl J Med.* 1970;282(12):668-75.

25. Saudek CD, Felig P. The metabolic events of starvation. *Am J Med.* 1976;60(1):117-26.

26. Martin WG, Galligan J, Simpson S, Jr., Greenaway T, Burgess J. Admission blood glucose predicts mortality and length of stay in patients admitted through the emergency department. *Intern Med J.* 2015;45(9):916-24.
27. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, Ahmann A, Smith EP, Schafer RG, Hirsch IB, American Diabetes Association Diabetes in Hospitals Writing Committee. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care.* 2004;27(2):553-91.
28. Di Napoli M, Papa F, Bocola V. C-reactive protein in ischemic stroke: an independent prognostic factor. *Stroke.* 2001;32(4):917-24.
29. Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, Collins R, Danesh J. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet.* 2010;375(9709):132-40.
30. Fernando SM, Tran A, Taljaard M, Cheng W, Rochweg B, Seely AJE, Perry JJ. Prognostic Accuracy of the Quick Sequential Organ Failure Assessment for Mortality in Patients With Suspected Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2018;168(4):266-75.

