

Melissa Pitrowsky¹, Cassia Righy Shinotsuka², Márcio Soares³, Jorge Ibrain Figueira Salluh⁴

Controle glicêmico em terapia intensiva 2009: sem sustos e sem surpresas

Glucose control in critically ill patients in 2009: no alarms and no surprises

1. Médico, Centro de Tratamento Intensivo, Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
2. Mestre, Centro de Tratamento Intensivo, Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
3. Doutor, Centro de Tratamento Intensivo, Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
4. Doutor, Centro de Tratamento Intensivo, Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

RESUMO

Na última década o controle glicêmico em pacientes críticos foi alvo de grande polêmica. Apesar de ter sido amplamente implementado na prática médica, os grandes estudos randomizados controlados obtiveram resultados bastante conflitantes, pois além de controlar a hiperglicemia, foi identificada a necessidade de se evitar os riscos da hipoglicemia, evento potencialmente grave nessa população. Dessa forma, o presente artigo se propõe

a rever e avaliar de forma crítica os estudos publicados sobre controle glicêmico em terapia intensiva, propondo um novo alvo glicêmico (150 mg / dl) que seja capaz de minimizar os malefícios da hiperglicemia e ao mesmo tempo minimizar os riscos potenciais do uso de insulina de forma intensiva.

Descritores: Glicemia; Hipoglicemia/prevenção & controle; Insulina; Sepsis/prevenção & controle; Cuidados intensivos

INTRODUÇÃO

Na última década, vários estudos foram publicados sobre o controle glicêmico no ambiente de terapia intensiva. Estudos com base na fisiopatologia da glicotoxicidade celular⁽¹⁾ permitiram compreender melhor o impacto deletério da hiperglicemia nesses pacientes enquanto estudos epidemiológicos revelaram forte associação entre hiperglicemia e mortalidade na unidade de terapia intensiva (UTI). Portanto, estabelecer um alvo glicêmico eficiente e seguro tem se tornado foco de máxima importância nos ensaios clínicos mais recentes.

Esta idéia está em consonância com o atual conceito vigente em terapia intensiva, no qual, se supõe que a normalização das variáveis fisiológicas pode estar diretamente associada com benefícios clínicos.⁽²⁾ Contudo, esta linha de raciocínio é reducionista e tende a simplificar e negligenciar várias interações fisiopatológicas complexas presentes na doença aguda grave. Dessa forma, resultados negativos obtidos em ensaios clínicos podem ser decepcionantes para a comunidade científica. Portanto, considerando as limitações do racional por trás dos ensaios clínicos atuais não surpresa que muitos não tenham tido sucesso em traduzir “dados fisiopatológicos confiáveis” em “intervenções clínicas eficazes”.⁽³⁾

Quase oito anos após a publicação do estudo pioneiro de Van den Berghé et al.,⁽⁴⁾ o controle glicêmico se tornou um cuidado extensamente implementado e priorizado no atendimento de pacientes internados em UTI. Contudo, meta-análises recentes demonstraram resultados bastante divergentes.⁽⁵⁾ Desde então, o desafio dos novos estudos tem sido encontrar a estratégia ideal, definindo como deve ser o controle glicêmico em pacientes de terapia intensiva, sem colocar em risco a se-

Recebido de Centro de Tratamento Intensivo, Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Submetido 10 de agosto de 2009
Aceito 12 de agosto de 2009

Apoio financeiro: Nenhum.
Conflitos de interesses: não há

Autor para correspondência:

Jorge Ibrain Figueira Salluh
Instituto Nacional de Câncer - Centro de Tratamento Intensivo
Pça. Cruz Vermelha, 23 - 10º Andar
CEP: 20230-130 - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
Fone: +55 (21) 2506-6120, Fax: +55 (21) 2294-8620
E-mail: jorgesalluh@yahoo.com.br

gurança do paciente e, sobretudo, avaliando sub-populações de pacientes que podem se beneficiar de forma diferenciada desta abordagem.

Resultados de estudos clínicos: benefícios, riscos e metas atuais

Já foi demonstrado que a hiperglicemia é um marcador de mau prognóstico para pacientes graves, tanto clínicos quanto cirúrgicos.⁽⁶⁾ Em pacientes com acidente cerebrovascular isquêmico agudo que receberam tratamento com ativador do plasminogênio recombinante, as chances de melhora neurológica diminuem quanto mais hiperglicêmicos se apresentam na internação (OR: 0,76 glicose na internação 100mg/dl ICI: 0.61-0.95), entre outros efeitos deletérios.⁽⁷⁾ Em uma análise post-hoc do ensaio DIGAMI 1 (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) nos pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM), a glicemia na internação foi um dos preditores de mau prognóstico (OR 1,08 IC: 1.04-1.12).⁽⁸⁾ Mais recentemente, Ceriello et al., também avaliou pacientes com IAM, com diagnóstico prévio de diabetes mellitus ou não, mostrando que a hiperglicemia aumenta a mortalidade em até quatro vezes após o evento cardiovascular, bem como as chances de desenvolver insuficiência cardíaca e choque cardiogênico.⁽⁹⁾ Contudo, não ficou claro se a hiperglicemia foi a causa do aumento da mortalidade e efeitos adversos ou apenas um epifenômeno da doença crítica.

Para testar a hipótese de que a hiperglicemia desempenhou um papel causal nos eventos adversos e que a administração de insulina conseguiu reduzir as chances de mau prognóstico em pacientes graves hiperglicêmicos, vários estudos foram realizados. No ensaio DIGAMI 1, pacientes com IAM que foram aleatoriamente submetidos ao controle glicêmico intensivo com insulina, quando comparados com o tratamento convencional obtiveram uma redução na mortalidade significativa (19% x 26% p <0,05). O impacto do tratamento foi mais perceptível naqueles sem uso prévio insulina e baixo risco cardiovascular. Esses resultados estimularam o desenvolvimento de novos estudos para avaliar o impacto da normalização da glicemia em pacientes críticos, com resultados bastante polêmicos.

No segundo clássico estudo de Leuven, os benefícios do controle rigoroso da glicemia foram demonstrados em pacientes críticos cirúrgicos,⁽⁴⁾ com redução na taxa de disfunções orgânicas e de mortalidade, com a manutenção da glicemia entre 80-110mg/dl ao invés do antigo alvo, 180-200mg/dl. Os benefícios pareciam não estar apenas relacionados aos níveis mais baixos de glicemia, mas também aos efeitos anti-inflamatórios da insulina, levando a menor produção de radicais livres, contribuindo para menor glicotoxicidade e

consequentemente protegendo o metabolismo mitocondrial e sua ultra-estrutura.⁽¹⁾

O resultado deste ensaio controlado randomizado (ECR) teve um enorme impacto sobre a comunidade de terapia intensiva, com a maioria das UTIs tentando implementar o controle glicêmico rigoroso através da infusão contínua de insulina. As principais organizações mundiais de terapia intensiva passaram a recomendar o controle estrito da glicemia como parte da terapia padrão em pacientes com sepse na UTI.⁽¹⁰⁾ Por outro lado, van den Berghe et al. também avaliaram o tratamento intensivo com insulina em uma população de doentes clínicos de UTI. Embora a incidência e gravidade de novas disfunções orgânicas tenha sido mais baixa no grupo de controle rigoroso, em termos de mortalidade os benefícios se limitaram aos pacientes com mais de três dias de permanência na UTI.⁽¹¹⁾

No entanto, apesar dos benefícios comprovados com o uso de insulina para atingir níveis glicêmicos fisiológicos, há um limiar tênue entre oferecer aos pacientes um cuidado protetor, ou uma abordagem potencialmente prejudicial, elevando significativamente o risco de hipoglicemia grave. Em estudo de um único centro, Clayton et al. demonstraram alta incidência de hipoglicemia em pacientes com sepse grave sob controle glicêmico intensivo.⁽¹²⁾ Entretanto, a ocorrência de eventos mais graves estava geralmente associada à implementação incorreta do protocolo.

Em um recente ECR, Brunkhorst et al. avaliaram o impacto da prescrição de insulina em pacientes com sepse grave.⁽¹³⁾ Esse estudo, "Volume Substitution and Insulin Therapy in Severe Sepsis (VISEP)", foi interrompido no início de 2008 pela elevada e inaceitável incidência de hipoglicemia durante a implementação do protocolo (17% no grupo de intervenção x 4,1% no grupo controle). Mais uma vez, o controle glicêmico estrito estava sendo alvo de críticas.

Recentemente, a discussão se tornou ainda mais polêmica após a publicação dos resultados do estudo NICE-SUGAR ("The Normoglycemia in Intensive Care Evaluation - Survival Using Glucose Algorithm Regulation").⁽¹⁴⁾ Este grande (n = 6030), multicêntrico e internacional ECR, avaliou o uso de controle glicêmico estrito versus convencional em uma população de UTI mista. Os pesquisadores não conseguiram mostrar benefício significativo em manter normoglicêmicos (80-108 mg / dl) os pacientes clínicos de UTI, em comparação a manter seus níveis glicêmicos abaixo de 180mg/dl. Além disso, houve uma incidência mais alta de hipoglicemia no grupo intervenção (206 dos 3.016 pacientes - 6,8%) em comparação com o grupo de tratamento convencional (15 pacientes de 3014 - 0,5%) p <0,001). Apesar de não ter ocorrido nenhuma consequência grave relacionada a esses eventos, foi comprovado que o uso intensivo de insulina aumenta

o risco de eventos adversos e a possibilidade de um evento adverso grave. No entanto, embora houvesse diferenças nos alvos glicêmicos propostos, o fato é que a resposta à intervenção no grupo de tratamento intensivo não foi como o esperado (mediana de glicose 114mg/dl) enquanto o grupo convencional atingiu um controle glicêmico melhor do que o proposto no estudo (mediana de glicose = 144md/dl).

Dados do ensaio “Glucontrol” (*A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units*), que incluiu 1.108 pacientes em 19 centros, não evidenciaram qualquer diferença na mortalidade entre pacientes com controle rigoroso da glicemia x tratamento convencional. Novamente, a incidência de hipoglicemia no tratamento intensivo com insulina foi maior (8,7% x 2,7%) além de representar um fator de risco independente para mortalidade (OR 2,19 IC: 1,38-3,48 para a glicose <60mg/dl e OR: 2,26 IC: 1,15 3,26 para glicose <40 mg / dl).⁽¹⁵⁾ Uma meta-análise de todos os ensaios disponíveis também não encontrou diferença na mortalidade entre o controle glicêmico intensivo versus controle convencional (OR: 0,93 IC: 0.85-1.03).⁽¹⁶⁾

O que poderia explicar os resultados conflitantes entre tantos estudos? Em primeiro lugar, nos grupos controle os níveis priorizados de glicemia eram bem diferentes. Os ensaios desenhados para atingir um nível de glicose entre 180-200mg/dl no grupo controle tiveram resultados mais significativos do que aqueles que atingiram um nível de glicose entre 140-180mg/dl. Em segundo lugar, a incidência de hipoglicemia variou bastante entre os ensaios e em alguns deles foi um fator de risco independente para maior mortalidade.

Portanto, pode-se supor que, talvez almejando níveis de glicemia numa faixa intermediária (aproximadamente 140-150mg/dl), benefícios significativos possam ser alcançados sem impor um risco maior de hipoglicemia. Dessa forma, a grande pergunta imposta pelos resultados dos recentes ensaios clínicos, não é se o controle glicêmico deve ser feito, mas sim como atingir níveis que possam assegurar o benefício terapêutico e com um baixo índice de efeitos adversos.

Lições dos estudos com pacientes diabéticos ambulatoriais

Em pacientes diabéticos a inflamação sistêmica e toxicidade celular pela hiperglicemia são eventos importantes no desenvolvimento da doença vascular e falência multiorgânica progressiva.⁽¹⁷⁾ Ao longo de muitas décadas, um nível baixo porém constante de inflamação sistêmica levou à já muito bem descrita ativação e lesão endotelial .. Essa cadeia de eventos tem uma boa correlação com os pacientes da UTI. Quando há uma doença aguda grave, há simultaneamente uma resposta inflamatória sistêmica de grande porte⁽¹⁸⁾ e con-

seqüente hiperglicemia.⁽⁶⁾ Esta inflamação acelerada e maciça leva à ativação endotelial, dano mitocondrial e falência de múltiplos órgãos em questão de horas.

Assim, por motivos diferentes e óbvios, o controle intensivo da glicemia também tem sido um assunto de grande interesse em relação à terapêutica de pacientes diabéticos ambulatoriais.

Um importante estudo publicado em 1993 sobre pacientes diabéticos ambulatoriais foi o Diabetes Control and Complications Trial (DCCT),⁽¹⁹⁾ que demonstrou uma estreita relação entre a glicemia em pacientes com diabetes tipo 1 e uma menor incidência da doença microvascular. Mais de 1000 pacientes foram incluídos, e um alvo mais baixo de hemoglobina glicada (6,0%) foi perseguido por mais de 10 anos no grupo intervenção, enquanto o grupo controle deveria atingir a meta convencional (7,0 - 7,9%). Os resultados foram muito importantes para fomentar novos estudos com mais pacientes, e mudar a forma de tratamento do diabetes.

O DCCT, o “UK Prospective Diabetes Study” (UKPDS)⁽²⁰⁾ foi um estudo maior (mais de 5.000 pacientes examinados durante vinte anos), randomizado, multicêntrico, que pesquisou se um melhor controle glicêmico e da pressão arterial poderia evitar os danos progressivos ao organismo causados pela diabetes e mudar a morbimortalidade desses doentes. Com excelentes resultados, o estudo demonstrou nesta população que um bom controle de lesões macro e microvasculares progressivas era possível, mantendo a longo prazo os níveis de hemoglobina glicosilada entre 7,0 e 7,9%, fazendo com que esta meta fosse amplamente introduzida na prática clínica.

No entanto, mais recentemente (2008) o estudo Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study (ACCORD)⁽²¹⁾ tentou, com uma amostra maior do que no estudo anterior (mais de 10.000 pacientes), esclarecer se haveria um efeito proporcional reduzindo os níveis de hemoglobina glicosilada para 6% em comparação ao grupo controle (7,0% a 7,9%). Os resultados do ACCORD foram decepcionantes, especialmente sobre a elevada mortalidade em 3 anos (mais eventos adversos relacionados principalmente com hipoglicemia). Esse estudo foi importante por trazer à tona a discussão sobre as vantagens da implementação de um protocolo rigoroso no atendimento a longo prazo dos pacientes diabéticos, principalmente em relação aos riscos, custos e segurança da intervenção.

Portanto, há certamente lições a serem aprendidas com os resultados ambivalentes dos estudos que abordam este mesmo tema em outra população – os pacientes diabéticos ambulatoriais. Estes aspectos também devem ser levados em consideração na concepção de futuros estudos no ambiente de terapia intensiva (Quadro 1).

Quadro 1 - Resultados dos ensaios randomizados, controlados sobre o controle rigoroso da glicose na última década

ECR	Quando	Quem	Glicose no sangue (mg / dl)						Resultados observados
			Controle			Intervenção			
			Alvo	Mediana	Hipo	Alvo	Mediana	Hipo	
NICE-SUGAR	2009	UTI mista N = 6.030	<180	144	0,5%	80-108	114	6,8%	Maior mortalidade no controle rigoroso
van den Berghe	2006	Médico UTI N = 1200	180-200	150	3,1%	80-110	115	18,7%	Morbidade. Redução da mortalidade quando TP> 3 dias de rigoroso controle
van den Berghe	2001	UTI Cirurgica N = 1548	180-200	153	3,2%	80-110	103	5,1%	Redução da mortalidade no controle estrito
Glucontrol	2006	UTI mista N = 1082	140-180	144	2,7%	80-110	118	8,7%	Interrompido precocemente
WISEP	2008	A sepse grave N = 537	180-200	151	4,1%	80-110	112	17%	Aumento do risco de eventos adversos graves no controle estrito Interrompido precocemente
DIGAMI	2005	Diabéticos e IAME N = 1253	126-180	150	NA	90-126	144	NA	Hiperglicemia elevada mortalidade a longo prazo
ADVANCE	2008	Pacientes diabéticos N = 11.140	HbA1c <7,5%	HbA1c 7,3%	NA	HbA1c <6,5%	HbA1c 6,5%	NA	Redução de eventos macro e microvasculares no controle rigoroso
ACCORD	2008	Pacientes diabéticos N = 10.251	7-7,9%	7,5%	NA	<6,0%	6,4%	NA	Aumento da mortalidade no controle estrito

ECR ensaios controlados randomizados; N - pacientes matriculados; HbA1c - hemoglobina glicosilada; TP - tempo de permanência; Hipo - porcentagem de hipoglicemia; NA - não disponível; UTI - Unidade de Terapia Intensiva

Para onde vamos a partir de agora?

Acreditamos que seja importante avaliar os resultados dos ECR recentes sobre controle glicêmico com bastante cuidado. Dados atuais mostram que não há verdade definitiva a respeito do assunto. Portanto, enfatizamos que o controle glicêmico deve ser feito, evitando os efeitos deletérios permissivos e prejudiciais da hiperglicemia (>180mg/dl), como acontecia em décadas anteriores. Entretanto, é imprescindível definir a estratégia mais segura de oferecer este cuidado aos pacientes, capaz de proteger sua saúde, sem adicionar um risco potencial de evento adverso iatrogênico. Portanto, é aceitável propor um alvo glicêmico em torno de 140-150mg/dl e considerá-lo o melhor atendimento atual. É esperado também que estudos subsequentes abordem sub-populações de pacientes de UTI, com um amplo espectro de doenças, e se necessário, que investiguem a necessidade de uma estratégia diferente de controle glicêmico mais individualizada de acordo com o subgrupo em questão. No futuro, talvez com novas tecnologias, proporcionando algoritmos de alça fechada individualizados, poderemos assegurar maior proteção contra os efeitos da hiperglicemia, com menor incidência de eventos adversos. Até lá, devemos fiscalizar a segurança e eficácia dos

protocolos de insulina em nossas UTI e visando a abordagem “Primum non nocere”, primeiro não prejudicar.

Agradecimentos - Agradecemos a Dra. Anna Gabriela Fuks pela leitura crítica deste artigo.

ABSTRACT

Glucose control is a major issue in critical care since landmark publications from the last decade leading to widespread use of strict glucose control in the clinical practice. Subsequent trials showed discordant results that lead to several questions and concerns about benefits and risks of implementing an intensive glucose control protocol. In the midst of all recent controversy, we propose that a new glycemic target -150mg/dl should be aimed. This target glucose level could offer protection against the deleterious effects of hyperglycemia and at the same time keep patient's safety avoiding hypoglycemia. The article presents a critical review of the current literature on intensive insulin therapy in critically ill patients.

Keywords: Blood glucose; Hypoglycemia/prevention & control; Insulin, Sepsis/prevention & control; Critical care

REFERÊNCIAS

1. Vanhorebeek I, De Vos R, Mesotten M, Wouters PJ, De Wolf-Peeters C, van den Berghe G. Protection of hepatocyte mitochondrial ultrastructure and function by strict blood glucose control with insulin in critically ill patients. *Lancet*. 2005;365(9453):53-9.
2. Kavanagh BP, Meyer LJ. Normalizing physiological variables in acute illness: five reasons for caution. *Intensive Care Med*. 2005;31(9):1161-7.
3. Ospina-Tascón GA, Büchele GL, Vincent JL. Multicenter, randomized, controlled trials evaluating mortality in intensive care: doomed to fail? *Crit Care Med*. 2008;36(4):1311-22.
4. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1359-67.
5. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300(8):933-44. Erratum in: *JAMA*. 2009;301(9):936.
6. Kohl BA, Deutschman CS. The inflammatory response to surgery and trauma. *Curr Opin Crit Care*. 2006;12(4):325-32. Review.
7. Bruno A, Levine SR, Frankel MR, Brott TG, Lin Y, Tilley BC, Lyden PD, Broderick JP, Kwiatkowski TG, Fineberg SE; NINDS rt-PA Stroke Study Group. Admission glucose level and clinical outcomes in the NINDS rt-PA Stroke Trial. *Neurology*. 2002;59(5):669-74.
8. Malmberg K, Rydén L, Hamsten A, Herlitz J, Waldenström A, Wedel H. Mortality prediction in diabetic patients with myocardial infarction: experiences from the DIGAMI study. *Cardiovasc Res*. 1997;34(1):248-53. Erratum in: *Cardiovasc Res*. 1997;36(3):460.
9. Ceriello A, Zarich SW, Testa R. Lowering glucose to prevent adverse cardiovascular outcomes in a critical care setting. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(5 Suppl):S9-13.
10. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, Gea-Banacloche J, Keh D, Marshall JC, Parker MM, Ramsay G, Zimmerman JL, Vincent JL, Levy MM; Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2004;32(3):858-73. Erratum in: *Crit Care Med*. 2004;32(6):1448. Dosage error in article text. *Crit Care Med*. 2004;32(10):2169-70.
11. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med*. 2006;354(5):449-61.
12. Clayton SB, Mazur JE, Condren S, Hermayer KL, Strange C. Evaluation of an intensive insulin protocol for septic patients in a medical intensive care unit. *Crit Care Med*. 2006;34(12):2974-8.
13. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, Moerer O, Gruendling M, Oppert M, Grond S, Olthoff D, Jaschinski U, John S, Rossaint R, Welte T, Schaefer M, Kern P, Kuhnt E, Kiehntopf M, Hartog C, Natanson C, Loeffler M, Reinhart K; German Competence Network Sepsis (SepNet). Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med*. 2008;358(2):125-39.
14. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;360(13):1283-97.
15. Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S, Mélot C, Annane D, Groeneveld J, et al. A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study. *Intensive Care Med*. 2009 Jul 28. [Epub ahead of print].
16. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300(8):933-44.
17. Kim JA, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation*. 2006;113(15):1888-904. Review.
18. Bozza FA, Salluh JI, Japiassu AM, Soares M, Assis EF, Gomes RN, et al. Cytokine profiles as markers of disease severity in sepsis: a multiplex analysis. *Crit Care*. 2007;11(2):R49.
19. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-86.
20. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):837-53. Erratum in: *Lancet*. 1999;354(9178):602.
21. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2545-59.