



FORMACIÓN CONTINUADA - ACTUALIZACIÓN EN MEDICINA DE FAMILIA

Recomendaciones de la Sociedad Americana de Diabetes para el manejo de la diabetes mellitus

A. Barquilla García^{a,*}, J.J. Mediavilla Bravo^b, J.M. Comas Samper^c, M. Seguí Díaz^d, F. Carramiñana Barrera^e y F.J. Zaballos Sánchez^f

^aGrupo de Diabetes de Semergen, Equipo de Atención Primaria, Trujillo, Cáceres, España

^bGrupo de Diabetes de Semergen, Equipo de Atención Primaria, Burgos Rural, Burgos, España

^cGrupo de Diabetes de Semergen, Equipo de Atención Primaria, Puebla de Montalbán, Toledo, España

^dGrupo de Diabetes de Semergen, Equipo de Atención Primaria, Es Castell, Menorca, España

^eGrupo de Diabetes de Semergen, Equipo de Atención Primaria, San Roque, Badajoz, España

^fEquipo de Atención Primaria, Trujillo, Cáceres, España

Recibido el 12 de marzo de 2010; aceptado el 29 de marzo de 2010

Disponible en Internet el 13 de julio de 2010

PALABRAS CLAVE

Diabetes;
Prediabetes;
Diagnóstico;
Objetivos de glucemia;
Antiagregantes;
Sociedad Americana de Diabetes

KEYWORDS

Diabetes;
Prediabetes;
Diagnosis;
Glucose Objectives;
Antiplatelet;
American Diabetes Association

Resumen

El manejo de la diabetes evoluciona con rapidez en los últimos años, ya sea por la incorporación de nuevas propuestas para realizar el diagnóstico, por la modificación de los objetivos intermedios que debemos buscar para reducir el riesgo vascular o por los medios recomendados para alcanzar estos objetivos. Para orientarnos en este terreno movido se publican con periodicidad variable varias guías, entre las que destaca por su puntualidad, difusión y predicamento la de la Sociedad Americana de Diabetes.

En este artículo resumimos las modificaciones más importantes que se han producido en las recomendaciones este año y recordamos los aspectos más destacables que se mantienen igual que en las versiones previas.

© 2010 Elsevier España, S.L. y SEMERGEN. Todos los derechos reservados.

Recommendations of the American Diabetes Association for the management of diabetes mellitus

Abstract

The management of diabetes is rapidly evolving in the last years either by incorporation of new proposals to make the diagnosis, or for modified intermediate objectives that we should seek to reduce vascular risk, or the recommended means to achieve these objectives. For guide us in this area moving at varying intervals published several guides among which stands out for its diffusion and predicament of the American Society of Diabetes.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: abarquilla@wanadoo.es (A. Barquilla García).

In this article we summarise the most important changes made in the recommendations this year and we remind you of the most significant aspects that remain the same as in previous versions.

© 2010 Elsevier España, S.L. and SEMERGEN. All rights reserved.

Introducción

Cada año, el primer día de enero, la revista *Diabetes Care* publica un número monográfico que contiene las recomendaciones de la American Diabetes Association (ADA, 'Sociedad Americana de Diabetes') para el manejo de la diabetes mellitus¹. Esta declaración anual es un referente básico para todos los sanitarios implicados en el manejo de la diabetes. Aunque el manejo de los pacientes debe ser individualizado, las propuestas que se realizan afectan a la mayoría de los diabéticos. La importancia del documento no debe hacernos olvidar que hay otros con intenciones similares publicados con periodicidad por otras organizaciones (la European Association for the Study of Diabetes [EASD, 'Sociedad Europea para el Estudio de la Diabetes'], la Federación Internacional de Diabetes [IDF] y el National Institute for Clinical Excellence [Instituto Nacional para la Excelencia Clínica])²⁻⁴ y que no siempre coinciden en todas las recomendaciones.

Las páginas S3-S10 contienen un resumen ejecutivo en el que se listan las recomendaciones en cada apartado, añadiéndole una letra (A, B, C o E) que indica el nivel de recomendación que la respalda según el sistema de gradación de la ADA.

Diagnóstico de la diabetes

La ADA recomienda incluir la hemoglobina glucosilada (HbA1C) como prueba con valor diagnóstico para la diabetes mellitus si sus valores son de al menos el 6,5% o más en dos ocasiones.

Para hacer esta recomendación, se apoya en las conclusiones del comité de expertos reunido a tal fin y que fueron publicadas en junio de 2009⁵. En este comité había también representantes de la EASD y de la IDF, aunque por el momento ni estas ni la Organización Mundial de la Salud (OMS) han apoyado la recomendación.

La razón que respalda la decisión respecto a los puntos de corte basados en las medidas de la glucosa ha sido su capacidad de predecir la aparición de las complicaciones específicas de la diabetes, en concreto, la retinopatía. La misma razón es la que se argumenta ahora para incluir la HbA1C del 6,5% o más como punto de corte para el diagnóstico. Una serie de datos epidemiológicos demuestra una relación entre el nivel de HbA1C y el riesgo de retinopatía similar a la que se demostró para los correspondientes umbrales de glucemia basal (GB) y de glucemia a las 2 h tras un test de sobrecarga oral con glucosa (SOG). La ADA no había recomendado anteriormente el uso de la HbA1C para el diagnóstico de la diabetes, sobre todo debido a la ausencia de estandarización de la prueba. Sin embargo, ahora argumenta que las mediciones de HbA1C están ya altamente estandarizadas y que sus resultados pueden

aplicarse de manera uniforme tanto en el tiempo como entre las poblaciones.

La prueba debe llevarse a cabo utilizando un método certificado por el National Glycohemoglobin Standardization Program (Programa Nacional para la Normalización de la Glicohemoglobina) y normalizado o extrapolable al del Diabetes Control and Complications Trial (Estudio del Control de la Diabetes y sus Complicaciones).

La HbA1C tiene varias ventajas sobre la glucosa plasmática en ayunas, como una mayor comodidad ya que el ayuno no es necesario, una mayor estabilidad preanalítica y menos perturbaciones durante los períodos de estrés y de enfermedad. Estas ventajas deben ser balanceadas con su mayor costo, la disponibilidad limitada de esta prueba en determinadas regiones de los países en desarrollo y la deficiente correlación entre la HbA1C y la glucosa media en algunos individuos. Además, el nivel de HbA1C puede inducir a error en pacientes con ciertas formas de anemia y hemoglobinopatías.

Para pacientes con una hemoglobinopatía pero con un volumen normal de glóbulos rojos, tales como la anemia de células falciformes, debe usarse una prueba de HbA1C sin interferencias de hemoglobinas anormales (una lista actualizada de métodos de HbA1C sin interferencias de hemoglobinas anormales está disponible en <http://www.ngsp.org/prog/index3.html>).

Para las situaciones con volumen anormal de glóbulos rojos, tales como el embarazo o las anemias por hemólisis y deficiencia de hierro, el diagnóstico de la diabetes debe hacerse con criterios de medición de glucosa exclusivamente.

Los criterios establecidos para el diagnóstico de la diabetes basados en la glucosa (glucosa plasmática en ayunas y glucosa plasmática 2 h después de una SOG) siguen siendo válidos.

Los pacientes con hiperglucemia grave, tales como los que presentan síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis de hiperglucemia, continuarán siendo diagnosticados cuando se halle de modo casual una GP de 200 mg/dl o más (11,1 mmol/l) (tabla 1).

Al igual que la concordancia entre la glucosa plasmática en ayunas y la glucosa plasmática 2 h después de una SOG es menor del 100%, tampoco es perfecta entre la HbA1C y los otros test basados en la medición de la glucosa plasmática. Es probable que en un cribado poblacional, si usamos solo la HbA1C, haya un 20-30% de casos sin diagnosticar que, sin embargo, si lo serían con la GB, pero la mayor viabilidad de la prueba, al no necesitar periodo de ayuno previo, permitiría que se aplicara a más población y eso haría que aumentara el número de diagnósticos.

Al igual que con la mayoría de las pruebas de diagnóstico, una prueba de glicada con resultado positivo de diabetes se debe repetir para descartar un error de laboratorio.

Es preferible que se repita la misma prueba para su confirmación, ya que habrá una mayor probabilidad de

conurrencia en ese caso. Sin embargo, hay situaciones en las cuales están disponibles para el mismo paciente los resultados de dos pruebas diferentes en dos momentos diferentes. En esta situación, si el resultado de las dos pruebas diferentes está por encima del umbral de diagnóstico, el diagnóstico de diabetes se confirma. Por otro lado, si dos pruebas diferentes se han realizado en un individuo y los resultados son discordantes, la prueba cuyo resultado está por encima del punto de corte de diagnóstico debe repetirse, y el diagnóstico se hace sobre la prueba confirmada y repetida. Es cierto que, en la mayoría de las circunstancias, es probable que los test que resultan «negativos» estén en un rango muy cercano del umbral que define la diabetes.

Dado que existe variabilidad preanalítica y analítica de todas las pruebas, también es posible que, cuando una prueba (cuyo resultado fue superior al umbral de diagnóstico) se repita, el segundo valor pueda ser inferior al punto de corte. Esto es menos probable con la HbA1C, algo más probable con la glucosa plasmática en ayunas y más probable con la postprandial. A menos que haya un error de laboratorio, es probable que estos pacientes tengan resultados cercanos al límite del umbral de diagnóstico. El profesional sanitario debe optar por un seguimiento estrecho del paciente y repetir la prueba en 3–6 meses.

La publicación de esta recomendación ha generado una serie de artículos a favor y en contra en los que se discute la realidad de la estandarización de las unidades en el momento actual, remarcando que no pueden usarse en embarazadas, en pediatría ni en diabetes tipo 1, la variabilidad interétnica y la supuesta pérdida de diagnósticos al usarla. Es cierto que aún queda camino por recorrer en nuestro país para que todos usemos los valores del Estudio del Control de la Diabetes y sus Complicaciones/Programa Nacional para la Normalización de la Glucohemoglobina, y

que se produce una pérdida de casos que se detectarían con las otras mediciones pero, dado el alto valor predictivo de esta prueba respecto a las complicaciones microvasculares de la diabetes y su menor variabilidad comparada con las medidas basadas en la glucosa, quizá sea hora de pensar en cambiar el paradigma diagnóstico, considerando la HbA1C como el «gold standard» siempre que podamos realmente usar todos las mismas unidades, que se venzan los problemas derivados de su mayor costo y que se ajusten los valores de corte de manera que se minimicen las pérdidas. Por otra parte, debemos subrayar que la OMS, la EASD y la IDF no aceptan por ahora esta recomendación. La American Association of Clinical Endocrinologists (Sociedad Americana de Endocrinólogos)⁶ dice que debe considerarse como un criterio adicional y que el hallazgo de una glicada del 5, 5–6,4% debe ir seguido de una glucosa en ayunas o de un test tras la SOG para descartar la presencia de una diabetes. Los endocrinólogos españoles⁷ aceptan la propuesta como razonable, aunque también asumen alguna de las limitaciones propuestas por la Sociedad Americana de Endocrinólogos.

Categorías de riesgo aumentado para desarrollar diabetes

Además de incluir la HbA1C como criterio diagnóstico, también recomienda la ADA utilizar su medición para identificar sujetos con alto riesgo de desarrollar diabetes en el futuro. Propone usar el intervalo del 5,7–6,4% para definir esa «categoría de riesgo aumentado de desarrollar diabetes» al lado de las situaciones anteriormente definidas como prediabetes basadas en la medición de la glucemia (tabla 2).

Tabla 1 Criterios para el diagnóstico de la diabetes

1. HbA1C $\geq 6,5\%$. La prueba debe realizarse en un laboratorio utilizando un método que sea certificado por el NGSP y estandarizado para el ensayo DCCT*
2. Glucosa plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l). El ayuno se define como ausencia de ingesta calórica durante por lo menos 8 h*
3. Glucosa en plasma ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) a las 2 h durante un TTOG. La prueba debe realizarse según lo descrito por la Organización Mundial de la Salud, utilizando una carga de glucosa equivalente a 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua*
4. Síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis de hiperglucemia, y glucosa plasmática casual (al azar) ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol)

Síntomas clásicos: poliuria, polidipsia y adelgazamiento sin motivo aparente

Casual o al azar: en cualquier momento del día sin tener en cuenta el tiempo transcurrido desde la última ingesta

DCCT: Diabetes Control and Complications Trial; HbA1C: hemoglobina glucosilada; OMS: Organización Mundial de la Salud.

*En ausencia de hiperglucemia inequívoca, los criterios 1, 2 y 3 debe ser confirmados repitiendo la prueba.

Tabla 2 Categorías de riesgo aumentado de diabetes

GBA: 100–125 mg/dl (5,6–6,9 mmol/l)

ITG: 140–199 mg/dl (7,8–11 mmol/l) a las 2 h de una sobrecarga con 75 g de glucosa (GP2 h tras SOG)

HbA1c: 5,7–6,4%

Para los tres test, el riesgo es continuo, extendiéndose por debajo del límite inferior del rango y siendo desproporcionadamente mayor en los extremos superiores de dicho rango

GBA: glucemia basal alterada; HbA1C: hemoglobina glucosilada; ITG: intolerancia a la glucosa; SOG: sobrecarga oral con glucosa.

La OMS y muchas otras organizaciones relacionadas con la diabetes mantienen la categoría de GB alterada en el intervalo de 110–125 mg/dl (6,1–6,9 mmol/l) y no asumen la reducción que preconiza la ADA desde el año 2003.

Esta categoría no debe considerarse como una entidad clínica por derecho propio, sino como un factor de riesgo de padecer diabetes y enfermedad cardiovascular.

Igual que a los individuos que tienen GB alterada e intolerancia a la glucosa, los sujetos con un nivel de HbA1C del 5,7–6,4% deben ser informados de su mayor riesgo de padecer diabetes y enfermedades cardiovasculares y asesorados sobre estrategias eficaces para reducir sus riesgos. Una intervención sobre el estilo de vida dirigida a aumentar la actividad física, la reducción de un 5–10% del peso corporal y el uso de algunos agentes farmacológicos han demostrado que se puede prevenir o retrasar el desarrollo de diabetes en personas con intolerancia a la glucosa.

Al igual que con las medidas de la glucosa, definir un límite inferior de una categoría intermedia de HbA1C es algo arbitrario, pues el riesgo de padecer diabetes con cualquier medida de la glucemia es continuo también en los rangos normales. Para maximizar la equidad y la eficiencia de las intervenciones preventivas, el punto de corte de HbA1C elegido debería equilibrar los costes de falsos negativos (no identificar a los que van a desarrollar diabetes) contra los costes de los falsos positivos (falsa identificación y uso subsiguiente de los recursos de intervención en personas en las que no se va a desarrollar la diabetes con o sin intervención).

Tras estudiar el informe del comité de expertos y otros datos que analizan la correlación entre la GB y la hemoglobina glicada, la ADA ha propuesto ese intervalo de riesgo aumentado, aunque considerando que, al igual que con las mediciones de glucosa, el continuo de riesgo es exponencial, de modo que a medida que aumenta la HbA1C el riesgo de la diabetes aumenta de forma desproporcionada. En consecuencia, las intervenciones deben ser más intensivas y el seguimiento debe ser particularmente cuidadoso para aquellos con nivel de HbA1C superior al 6,0%, que deben ser considerados de muy alto riesgo. Sin embargo, al igual que un individuo con una glucemia en ayunas de 98 mg/dl (5,4 mmol/l) puede tener un riesgo no despreciable de desarrollar diabetes, los individuos con un nivel de HbA1C inferior al 5,7% también pueden estar en riesgo, dependiendo del valor de la HbA1C y también de la presencia de otros factores de riesgo como la obesidad y la historia familiar.

Objetivos de glicemia

Después del revuelo provocado en el año 2008 por la publicación de los resultados de los estudios ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease Trial)¹², ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Trial)¹³ y VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial)¹⁴, la ADA mantiene las recomendaciones que resumimos en la [tabla 3](#).

El objetivo del 7% de HbA1C puede reducirse más en pacientes de reciente diagnóstico sin complicaciones conocidas y con larga esperanza de vida, y ser menos estrictos en pacientes con complicaciones vasculares y muy evolucionados.

Conceptos esenciales al establecer los objetivos de glucemia:

- La HbA1C es el objetivo principal en el control de la glucemia.
- Los objetivos deben individualizarse basándose en lo siguiente:
 - Duración de la diabetes
 - Edad/esperanza de vida
 - Enfermedades concomitantes
 - ECV conocida o complicaciones microvasculares avanzadas
 - Falta de percepción de la glucemia
 - Consideraciones de cada paciente
- Pueden ser convenientes objetivos de glucemia más o menos estrictos en los distintos pacientes.
- Se puede actuar sobre la glucosa posprandial si no se cumplen los objetivos de HbA1C a pesar de alcanzar los objetivos de glucosa preprandial.

Antiagregantes

Desde el año 1997, la ADA ha venido recomendando los antiagregantes plaquetarios para la prevención de episodios cardiovasculares en la mayoría de los pacientes diabéticos, tanto si han tenido un evento vascular previo como si no.

Esta recomendación no ha sido defendida con el mismo entusiasmo por las sociedades europeas de diabetes y de cardiología. Los médicos tampoco parecen haber asumido tan plenamente esta recomendación a tenor de los resultados que hallamos en varias publicaciones. En los últimos años, también la ADA ha ido acotando el subgrupo de paciente diabéticos que podrían beneficiarse de la antiagregación y disminuyendo la fuerza de la evidencia que

Tabla 3 Resumen de las recomendaciones de glucemia para adultos con diabetes que no sean mujeres embarazadas

| | |
|---------------------------------------|-------------------------------|
| HbA1C | <7,0%* |
| Glucemia capilar preprandial | 70–130 mg/dl (3,9–7,2 mmol/l) |
| Glucemia capilar posprandial máxima** | <180 mg/dl (<10,0 mmol/l) |

HbA1C: hemoglobina glucosilada.

*Con referencia a un intervalo no diabético del 4,0–6,0% empleando un análisis basado en el Diabetes Control and Complications Trial.

**Las mediciones de la glucosa posprandial deben hacerse 1–2 h tras el inicio de la comida, momento en el que generalmente se alcanzan los valores máximos en los pacientes diabéticos.

arropaba la decisión. A finales del año 2008 se publicaron dos grandes estudios que, al no encontrar beneficios de la terapia con aspirina en prevención primaria⁸ e incluso cuando los pacientes tenían arteriopatía periférica asintomática⁹, reavivaron la polémica respecto al uso de los antiagregantes.

En la declaración de posición de este año, la ADA mantiene las tradicionales indicaciones de esta terapia en los pacientes con enfermedad vascular previa (A), pero limita la recomendación en los pacientes sin eventos previos a los casos que presenten un alto riesgo vascular (riesgo coronario mayor del 10% a los 10 años) (C).

Este grupo de sujetos incluiría a los varones mayores de 50 años y a las mujeres mayores de 60 años que además tuvieran otro factor de riesgo vascular de los considerados como principales (antecedentes familiares de enfermedad vascular precoz, hipertensión, dislipemia, tabaquismo o albuminuria).

Para el resto de los diabéticos no la aconseja, salvo situaciones individuales concretas en las que se acumulen varios factores de riesgo, y deja a criterio clínico la decisión.

El antiagregante que recomienda es el ácido acetilsalicílico a dosis de 75–162 mg/día, y solo en caso de alergia aconseja sustituirlo por clopidogrel (75 mg/día).

También recomienda la asociación de ambos a esas mismas dosis durante un máximo de un año después de un síndrome coronario agudo.

Durante el último año se constituyó un comité de expertos en el que participan representantes de la ADA, de la American Heart Association (Sociedad Americana del Corazón) y del American College of Cardiology (Colegio Americano de Cardiología), cuyo informe definitivo aún no está publicado; actualmente están en marcha dos grandes estudios: ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes) y ACCEPT D (Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trial in Diabetes), cuyos resultados esperamos nos ayuden a tomar decisiones acertadas.

Cribado y manejo de la retinopatía

Mantiene el texto del año anterior en el que ya validaba las retinografías como medio de cribado, pero ahora incluye su utilización en la categoría de recomendación aunque solo sea con grado de evidencia E.

«Las fotografías de alta calidad del fondo de ojo (con o sin dilatación de la pupila) pueden detectar las retinopatías diabéticas clínicamente más significativas. La interpretación de las imágenes debería llevarse a cabo por parte de un profesional sanitario experimentado. Aunque la fotografía de la retina puede servir de herramienta para la detección de la retinopatía, esta no sustituye al examen ocular exhaustivo, que deberá efectuarse al diagnóstico y posteriormente a intervalos siguiendo las recomendaciones de un especialista ocular (E)».

Las exploraciones físicas siguen siendo necesarias cuando las fotografías son inaceptables y para el seguimiento de las anomalías detectadas.

Esta tecnología tiene gran utilidad en zonas que carecen de oftalmólogos cualificados; aumenta la eficiencia y

disminuye los costes cuando la experiencia de los oftalmólogos se puede emplear para tareas más complejas.

Manejo de la diabetes en el hospital

Esta sección ha sido ampliamente revisada para reflejar las últimas pruebas^{10,11} que cuestionan el uso de objetivos muy estrictos de control glucémico en los pacientes hospitalizados.

Para los pacientes en estado crítico recomiendan iniciar insulina (intravenosa) cuando el nivel sea de 180 mg/dl (10 mmol/l) y mantener las medidas en un rango de 140–180 mg/dl (7,8–10 mmol/l) (E).

Para los pacientes estables no hay evidencias manifiestas sobre los objetivos, pero en los tratados con insulina (subcutánea, basal más pandrial más correctivos) recomiendan niveles preprandiales inferiores a 140 mg/dl (7,8 mmol/l) y niveles al azar inferiores a 180 mg/dl (10 mmol/l) si se pueden alcanzar de forma segura e individualizando siempre la posibilidad de buscar niveles menos o más estrictos que los reseñados (E).

Bibliografía

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33:S11–61.
2. IDF Clinical Guidelines Task Force. Guía global para la diabetes tipo 2. Bruselas: Federación Internacional de Diabetes; 2006.
3. Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: Executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2007;28:1401–2.
4. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 diabetes: National clinical guideline for management in primary and secondary care (update). London: Royal College of Physicians; 2008.
5. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:1327–34.
6. AACE/ACE. Statement of the use of A1c for the diagnosis of diabetes. [consultado 4/3/2010]. Disponible en: <http://www.aace.com/pub/pdf/guidelines/AACEpositionA1cfeb2010.pdf>.
7. SEEN. Nota informativa. [consultado: 4/3/2010]. Disponible en: http://www.seen.es/seen/Ciente?id_aplic=58&id_tabla=47&idpv=3.
8. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, Uemura S, Kanauchi M, Doi N, et al.; Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;300:2134–41.
9. Belch J, Macuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: Factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ*. 2008;337:a1806.
10. Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, et al.; NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;360:1283–97.

11. Griesdale DE, De Souza RJ, Van Dam RM, Heyland DK, Cook DJ, Malhotra A, et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: A meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ*. 2009;180:821–7.
12. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al.; for the ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560–72.
13. Gerstein HC, Riddle MC, Kendall DM, Cohen RM, Golland R, Feinglos MN, et al.; for the ACCORD Study Group. Glycemia treatment strategies in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Am J Cardiol*. 2007;99:34i–43i.
14. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al.; for the VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360:129–39.