

Las insulinas y el riesgo cardiovascular

Pilar Mazón Ramos¹ y Vicente Bertomeu Martínez²

¹Adjunta del Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela

²Jefe de Servicio de Cardiología, Hospital Universitario San Juan de Alicante.

Presidente de la Sociedad Española de Cardiología

INTRODUCCIÓN

Desde su descubrimiento en 1921, la insulina se considera básica en el tratamiento de la diabetes mellitus (DM), fundamentalmente por haber demostrado una reducción de las complicaciones microvasculares. En las guías de práctica clínica de todas las sociedades científicas implicadas, se recomienda su utilización en el tratamiento de la DM tipo 2 (DM2) cuando el control glucémico se aleja mucho del objetivo deseado o cuando han fracasado los antidiabéticos orales.

Hasta la fecha no se ha podido constatar que la administración de insulina, a pesar de corregir la hiperglucemia, disminuya también las complicaciones macrovasculares, que son la principal causa de mortalidad de estos pacientes¹.

Existen datos, demostrados científicamente, del potencial aterotrombótico de la insulina endógena, tanto directo, por daño de la pared vascular, como indirecto, por asociarse a otros factores de riesgo. Asimismo, la administración de insulina exógena como estrategia terapéutica puede agravar los efectos de la hiperinsulinemia existente en la situación de resistencia a la insulina, principal determinante etiopatogénico de la DM2².

INSULINA ENDÓGENA Y DESARROLLO DE ATEROSCLEROSIS

La acción de la insulina en el desarrollo de aterosclerosis y, por tanto, de enfermedad cardiovascular puede ser directa e indirecta; así, los efectos cardiovasculares adversos de la insulina se han atribuido a daño sobre la pared vascular, actuando como un factor de riesgo en sí misma y, por otro lado, favoreciendo la aparición y coexistiendo con la mayoría de los factores de riesgo cardiovascular que forman parte del síndrome metabólico, que se ha relacionado con el fenómeno de resistencia a la insulina, es decir, obesidad, hipertensión arterial y dislipemia.

La insulina no solo participa en el metabolismo de los hidratos de carbono, sino también en el de las grasas y proteínas, y en el balance corporal de sodio y agua, y coexiste frecuentemente con otros factores de riesgo cardiovascular, como se ha demostrado en varios registros. Así, en el estudio CARDIA³ se evaluó la hipótesis de que la asociación de insulina con la enfermedad cardiovascular se basara en su relación con otros factores de riesgo cardiovascular, como la hipertensión arterial y la hiperlipidemia, independientemente de la raza y el sexo. Se incluyeron 4.576 adultos jóvenes (de 18 a 30 años), blancos y negros. Los niveles de insulina en ayunas se relacionaron en análisis univariado con la presión arterial sistólica y diastólica, los niveles de triglicéridos, el colesterol total, el colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) y el colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), así como con la edad, el sexo, la raza, la glucemia, el índice de masa corporal, la ingesta de alcohol, el tabaquismo y la capacidad de ejercicio; tras ajustar todas estas variables, persistía una asociación positiva con la presión arterial, el nivel de triglicéridos, de colesterol total y c-LDL y de la apolipoproteína (apo)-B, pero la asociación era negativa con los niveles de c-HDL y apoA. En todos los grupos de edad y raza, los niveles más elevados de insulina en ayunas se asocian con niveles desfavorables de factores de riesgo cardiovascular en adultos jóvenes.

La hiperinsulinemia provoca retención de sal, agua y ácido úrico; y estimula el sistema nervioso simpático, contribuyendo al aumento de la presión arterial. También hay evidencia de que el aumento de los niveles de insulina endógena se comporta como factor de riesgo independiente. Deprés et al.⁴, en el estudio de Quebec, obtuvieron muestras de 2.013 varones, entre 45 y 76 años, sin cardiopatía isquémica previa; en un seguimiento de cinco años hubo 114 eventos isquémicos (angina, infarto de miocardio o muerte por enfermedad coronaria) y compararon en estos pacientes (frente a los otros 1.989, considerados controles) la edad, el índice de masa corporal, el hábito de fumar y el consumo de alcohol. Tras excluir a los diabéticos, se comparó el nivel de insulina plasmática (insulinemia) en ayunas y las concentra-

ciones basales de lipoproteínas en 91 pacientes y 105 controles. La insulinemia basal fue un 18 % mayor en los pacientes que en los controles ($p < 0,001$) y la relación de mayores niveles de insulina con la cardiopatía isquémica se mantenía tras ajustar según el tratamiento de hipertensión arterial y la historia familiar, y también tras incluir en el análisis los niveles plasmáticos de triglicéridos, apoB, c-LDL y c-HDL.

INSULINA EXÓGENA EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES

El tratamiento hipoglucemiante con insulina, pilar básico en la DM tipo 1, puede tener una acción dual en la DM2. Su eficacia en la reducción de los niveles de glucosa plasmática evitará el daño originado por la hiperglucemia, pero en la situación de resistencia a la insulina, la alteración patogénica más precoz e importante de la DM2, la hiperinsulinemia secundaria a la administración de insulina exógena podría favorecer la aparición de eventos cardiovasculares. Existen hallazgos experimentales que parecen demostrar su participación en el aumento de la vulnerabilidad de las placas ateroscleróticas, favoreciendo la angiogénesis intraplaca. En un reciente estudio de Rensing et al., se ha encontrado un aumento del 20 % de la densidad de los microvasos en las placas ateroscleróticas de los diabéticos que reciben insulina, comparados con los que reciben hipoglucemiantes orales⁵.

Está demostrado que la administración de insulina se acompaña de aumento de peso, según varios factores como la glucemia inicial, el objetivo glucémico alcanzado, la duración y la dosificación del tratamiento o los fármacos asociados; por ejemplo, se ha publicado ganancia ponderal de más de 8 kg en seis meses utilizando dosis múltiples para normalizar la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}). El mecanismo no es bien conocido, se relaciona en parte con la disminución de la glucosuria; se asocia con aumento de la adiposidad visceral y el desarrollo de síndrome metabólico y, por tanto, de mayor riesgo cardiovascular⁶.

Datos provenientes de estudios epidemiológicos y de ensayos clínicos coinciden en que el tratamiento más intensivo con insulina en diabéticos tipo 2, a pesar de lograr un mejor control glucémico, no siempre se acompaña de un mejor pronóstico para estos pacientes.

Estudios epidemiológicos

Currie et al.⁷ analizaron retrospectivamente dos cohortes de diabéticos en el Reino Unido, controlados desde 1986 hasta 2008; identificaron 27.965 pacientes a los que se había intensificado el tratamiento con antidiabéticos orales, pasan-

do de monoterapia a combinaciones, y 20.005 a los que se había cambiado a una estrategia terapéutica que incluía insulina. Se demostró una relación de «curva en U» entre el nivel de HbA_{1c} y la mortalidad total, donde el menor riesgo era con HbA_{1c} 7,5 %; además, el riesgo era mayor en los que recibían insulina como parte de su tratamiento.

En el estudio de Gamble et al.⁸, realizado en Canadá, en más de 12.000 pacientes, 45 % mujeres, de 65 años de edad media, después de cinco años de observación se demostró una asociación gradual entre el riesgo de mortalidad, cardiovascular y no cardiovascular, y el nivel de exposición a insulina, asociación que persistía después de ajustar según el antecedente de enfermedad micro- y macrovascular.

En el WESDR⁹ (Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy) se evaluó la relación entre el control glucémico (HbA_{1c}) y los niveles de insulina endógena (péptido C) y exógena (unidades/kg/día) con la mortalidad total y la mortalidad por enfermedad coronaria o ictus en una población de 1.007 diabéticos tipo 2 seguidos durante 16 años. En el análisis multivariado, los niveles de HbA_{1c} y de péptido C se relacionaron directa y significativamente con la mortalidad total y por enfermedad coronaria. En otro estudio de una cohorte de 116 diabéticos tratados con insulina, de 65 años o más, seguidos durante un periodo de 5,6 a 9 años, se encontró relación independiente y significativa entre el nivel de insulina en ayunas y la aparición de enfermedad coronaria ($p < 0,0001$)¹⁰.

En el Euro Heart Survey on Diabetes¹¹ se incluyeron 4.676 pacientes con enfermedad coronaria, de los que 1.425 eran diabéticos y 452 eran recién diagnosticados; se evaluó el impacto pronóstico de diferentes fármacos hipoglucemiantes en el primer año. El tratamiento con insulina se relacionó con mayor morbilidad y mortalidad cardiovascular en este período, aunque no se dispone de análisis ajustado por otras variables que podrían influir en este mal pronóstico.

Ensayos clínicos

Algunos ensayos clínicos de hace varias décadas ya habían puesto de manifiesto que el tratamiento con insulina no siempre se acompañaba del efecto beneficioso esperado tras corregir la hiperglucemia¹².

El UGDP¹³ (University Group Diabetes Program) fue un estudio aleatorizado, realizado entre 1961 y 1975, de pacientes con DM reciente tratados con placebo (dieta), tolbutamida o insulina en dos regímenes diferentes. Tras 8,5 años, se suspendió el brazo de tolbutamida debido a un aumento de la mortalidad cardiovascular comparado con el grupo placebo, pero

el estudio prosiguió con los pacientes asignados a placebo y los dos grupos que recibían insulina (en dosis única o dosis variables). Al cabo de 13 años de seguimiento total, no hubo diferencias significativas en la incidencia acumulada de infarto de miocardio, muerte cardiovascular o mortalidad por cualquier causa entre los tres grupos, ni tras ajustar los resultados considerando el perfil de riesgo basal; en un análisis *post hoc* se sugería que, entre los dos grupos que recibieron insulina, hubo menos eventos en los que tenían mejor control glucémico.

En la misma línea fueron los resultados del UKPDS¹⁴ (United Kingdom Prospective Diabetes Study), estudio diseñado para comparar el efecto de un tratamiento intensivo de control de la glucemia con sulfonilureas (con potencial aumento de la mortalidad cardiovascular) frente a insulina (con acción proaterógena) en la aparición de complicaciones tanto micro- como macrovasculares. Se aleatorizaron 3.867 diabéticos recién diagnosticados. Incluía un grupo de tratamiento convencional (dieta) y dos grupos de tratamiento intensivo (sulfonilureas e insulina), además de un pequeño número de pacientes de más peso que recibieron metformina; tras diez años de seguimiento, la HbA_{1c} fue de 7,9 % en los que recibían tratamiento convencional y de 7 % en los asignados a tratamiento intensivo, sin diferencia en los diferentes grupos terapéuticos. Se demostró una diferencia significativa en los eventos clínicos y en la mortalidad a favor del grupo intensivo, principalmente por una reducción del riesgo del 25 % en los eventos microvasculares, pero sin diferencias significativas en los macrovasculares ni en relación con los fármacos utilizados en el grupo intensivo (sulfonilureas o insulina): estos pacientes presentaron más hipoglucemias y mayor aumento de peso, sobre todo los que recibieron insulina.

Datos similares se obtuvieron en el VACSDM¹⁵ (Veterans Affairs Cooperative Study in Type 2 Diabetes Mellitus), diseñado como ensayo de control glucémico y complicaciones, pero inicialmente desarrollado para demostrar que era factible el control de la glucemia en la DM2. Incluyó 153 pacientes varones con DM de más de ocho años de evolución, en tratamiento con insulina o mal controlados con antidiabéticos orales, de los que el 38 % habían tenido algún evento cardiovascular y el 53 % recibían tratamiento antihipertensivo. Los asignados a tratamiento convencional, al cabo de tres meses, tenían una HbA_{1c} de 9,2 % frente a 7,1 % en el grupo de tratamiento intensivo, que se dividía en cuatro fases: insulina en dosis única, insulina más sulfonilurea, insulina en dos dosis diarias o insulina en múltiples dosis. La diferencia en el control glucémico se mantuvo durante los 2,5 años que duró el estudio. Sufrieron al menos un evento cardiovascular 40 pacientes (16 en tratamiento convencional y 24 en intensivo; $p = 0,12$); la mortalidad cardiovascular y total fue idéntica en los dos brazos de tratamiento, así como el aumento de peso, los niveles de colesterol total y

triglicéridos, y las cifras de presión arterial; únicamente fue menor la microalbuminuria en el grupo de tratamiento intensivo.

En otro perfil de pacientes, diabéticos dependientes de insulina, se llevó a cabo el estudio DCCT¹⁶ (Diabetes Control and Complications Trial), comparando dos regímenes de tratamiento con insulina: intensivo frente a convencional; la HbA_{1c} media fue de 7,2 % y 9,0 %, respectivamente. En total fueron 1.400 pacientes seguidos durante 10 años (de 1983 a 1993). En el grupo de tratamiento intensivo hubo tres eventos cardiovasculares mayores, comparados con 14 en el que recibió tratamiento convencional ($p > 0,05$); el régimen intensivo se acompañó de un descenso sustancial de los niveles de c-LDL y triglicéridos, pero también de un incremento del índice de masa corporal, comparado con el convencional. Estos hallazgos van a favor de la teoría de la diferente acción de la insulina en los diabéticos tipo 1.

En los últimos años se han publicado los resultados de tres ensayos clínicos que han generado un gran debate sobre el objetivo de control glucémico y las diferentes estrategias terapéuticas en la DM2: los estudios ACCORD¹⁷ (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), ADVANCE¹⁸ (Action in Diabetes and Vascular Disease-Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation) y VADT¹⁹ (Veterans Affairs Diabetes Trial). Aunque existen diferencias en el diseño y en algunas características de los pacientes incluidos, en los tres estudios se compararon diversas estrategias hipoglucemiantes para alcanzar objetivos más estrictos de HbA_{1c}. En ninguno se demostró la reducción de eventos macrovasculares con el tratamiento intensivo y, además, ACCORD se detuvo antes de lo previsto por el aumento de la mortalidad.

En el estudio ACCORD se aleatorizaron 10.251 diabéticos con antecedentes de enfermedad cardiovascular o alto riesgo cardiovascular a una estrategia de control glucémico intensivo (HbA_{1c} < 6 %) o estándar (HbA_{1c} 7-7,9 %), utilizando múltiples fármacos en ambos grupos. La edad fue 62 años de promedio, con una duración media de la DM de 10 años, y el 35 % recibía previamente insulina. De una HbA_{1c} basal de 8,1 %, tras un año el grupo intensivo alcanzó el 6,4 %, frente al 7,5 % del estándar. Los demás factores de riesgo cardiovascular fueron tratados agresivamente en ambos grupos. En el grupo de control intensivo, el 77 % de los pacientes recibieron insulina (55 % en el otro grupo), tuvieron mayor ganancia de peso y presentaron más hipoglucemias. Tras 3,5 años de seguimiento, el estudio fue detenido (la rama de control de glucemia, pero continuó la de control de la presión arterial y de lípidos) por el hallazgo de mayor mortalidad total y cardiovascular en el grupo intensivo (HR 1,22). El objetivo primario (infarto de miocardio, ictus o muerte cardiovascular) se redujo en el grupo intensivo por

menor incidencia de infarto de miocardio, pero este hallazgo no fue estadísticamente significativo al final del estudio.

En el ADVANCE, 11.140 participantes fueron aleatorizados a una estrategia de control glucémico intensivo (con gliclazida más los fármacos necesarios para alcanzar $HbA_{1C} < 6,5 \%$) o tratamiento estándar con el objetivo recomendado por las guías locales, con cualquier hipoglucemiante, excepto gliclazida. El objetivo primario fue la combinación de eventos microvasculares (nefropatía y retinopatía) y eventos cardiovasculares mayores (infarto de miocardio, ictus y muerte cardiovascular). Aunque debían tener al menos 55 años y enfermedad vascular o algún factor de riesgo, en general eran algo más ancianos que los del ACCORD, con riesgo similar, pero con menor duración de la DM (dos años menos de media), al inicio niveles más bajos de HbA_{1C} (7,2 %) y solo el 1,4 % recibía insulina. La mayor diferencia obtenida en los niveles de HbA_{1C} entre los dos grupos del ADVANCE fue de 6,3 % frente a 7 %. Al final del estudio, el 41 % del grupo intensivo recibía insulina, frente al 24 % del grupo estándar. El tratamiento intensivo redujo significativamente el objetivo primario ($p < 0,01$), pero por menor incidencia de eventos microvasculares, sobre todo por la reducción del desarrollo de macroalbuminuria. La reducción de eventos macrovasculares no fue significativa y no hubo aumento de la mortalidad total ni cardiovascular en el grupo intensivo.

Un total de 1.791 diabéticos tipo 2 mal controlados con insulina o dosis máximas de hipoglucemiantes orales, con HbA_{1C} basal de 9,4 %, fueron aleatorizados en el VADT a control intensivo ($HbA_{1C} < 6 \%$) o estándar, con una separación de $HbA_{1C} > 1,5 \%$ entre ambos grupos, utilizando similares fármacos; al cabo de un año la HbA_{1C} era de 6,9 % en el grupo intensivo frente a 8,5 % en el estándar. Recibían insulina el 89 % de los pacientes asignados al grupo intensivo, frente al 74 % de los otros. El objetivo primario fue una combinación de eventos cardiovasculares (infarto de miocardio, ictus, muerte cardiovascular, revascularización, hospitalización por insuficiencia cardíaca y amputación por isquemia). Tras 5,6 años de seguimiento, la incidencia acumulada del objetivo primario fue menor, pero no significativamente, en el grupo intensivo, en el que hubo mayor mortalidad, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Con datos obtenidos de varios análisis posteriores de estos estudios se ha podido establecer, de forma global, que en pacientes con menos duración de la DM y menos afectación vascular, los objetivos más exigentes se acompañan de mejor pronóstico, y que ocurre lo contrario en aquellos con enfermedad más evolucionada. Pero no ha podido demostrarse si realmente el tratamiento con insulina se asocia, de forma independiente, a mayor aparición de eventos ma-

crovasculares, aunque se sugiere que algunos de sus efectos adversos (ganancia de peso, cambios metabólicos, hipoglucemia o acción proaterogénica) puedan contrarrestar el beneficio de normalizar los niveles de glucemia²⁰.

Por otro lado, en ensayos en los que se ha comparado el tratamiento con insulina frente a fármacos que aumentan la sensibilidad a la insulina, en diferentes escenarios clínicos, tampoco se ha demostrado mejor pronóstico cardiovascular en los que recibieron insulina. Así, en la extensión del estudio DIGAMI-2²¹ (Diabetes Mellitus Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction), se obtuvieron datos de 1.145 de los 1.253 incluidos inicialmente, que eran pacientes diabéticos ingresados con un infarto de miocardio, aleatorizados a tres grupos: 1) tratamiento basado en insulina, 2) insulina durante la hospitalización seguida de control hipoglucemiante convencional, y 3) tratamiento convencional todo el tiempo. Tras una mediana de seguimiento de 4,1 años (máximo 8,1 años), la mortalidad fue elevada: 31 % (72 % cardiovascular), sin diferencias significativas entre los grupos (lo que refleja el mal pronóstico de estos pacientes), pero el tratamiento con insulina se asoció con mayor número de eventos cardiovasculares no fatales (*odds ratio* 1,89, intervalo de confianza del 95 %: 1,35-2,63; $p = 0,0002$).

También en pacientes diabéticos con enfermedad coronaria, pero en situación estable, se realizó el estudio BARI-2²² (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes), que comparó, por un lado, dos estrategias de tratamiento antiisquémico (revascularización frente a tratamiento médico) y, por otro, dos regímenes de tratamiento hipoglucemiante: insulina frente a antidiabéticos orales. Un total de 2.368 pacientes fueron seguidos durante cinco años, sin que se demostraran diferencias significativas en los eventos cardiovasculares entre las terapias antidiabéticas, aunque sí hubo más hipoglucemias en los que recibieron insulina ($p = 0,003$).

CONCLUSIONES

- El tratamiento con insulina en la DM2, a pesar de alcanzar valores óptimos de control glucémico, no ha disminuido las complicaciones macrovasculares.
- Existen dudas respecto a las ventajas del inicio precoz de la insulino terapia en la DM2 e, incluso, algunos autores recomiendan retrasar su administración hasta agotar todas las posibilidades de tratamiento hipoglucemiante oral y de cambios en el estilo de vida^{6,23}.
- El estudio ORIGIN²⁴ aporta datos relevantes sobre la eficacia y la seguridad del tratamiento con insulina glargina en un amplio espectro de pacientes con alteraciones del metabolismo de la glucosa y alto riesgo o enfermedad cardiovascular establecida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rensing KL, Reuwer AQ, Arsenault BJ, von der Thüsen JH, Hoekstra JB, Kastelein JJ, et al. Reducing cardiovascular disease risk in patients with type 2 diabetes and concomitant macrovascular disease: can insulin be too much of a good thing? *Diabetes Obes Metab* 2011;13:1073-87.
2. Holden SE, Currie CJ. Endogenous hyperinsulinaemia and exogenous insulin: A common theme between atherosclerosis, increased cancer risk and other morbidities. *Atherosclerosis* 2012;222:26-8.
3. Manolio TA, Savage PJ, Burke GL, Liu K, Wagenknecht LE, Sidney S, et al. Association of fasting insulin with blood pressure and lipids in young adults. The CARDIA Study. *Arteriosclerosis* 1990;10:430-6.
4. Després JP, Lamarche B, Mauriège P, Cantin B, Dagenais GR, Moorjani S, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1996;334:952-7.
5. Rensing KL, von der Thüsen J, Weijers EM, Houttuijn Bloemendaal F, van Lammeren G, Vink A, et al. Endothelial insulin receptor expression in human atherosclerotic plaques: Linking micro- and macrovascular disease in diabetes? *Atherosclerosis* 2012;222:208-5.
6. Lebovitz HE. Insulin: potential negative consequences of early routine use in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34(suppl 2):S225-30.
7. Currie CJ, Peters JR, Tynan A, Evans M, Heine RJ, Bracco OL, et al. Survival as a function of HbA1c in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet* 2010;375:481-9.
8. Gamble JH, Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, Johnson JA. Insulin use and increased risk of mortality in type 2 diabetes: a cohort study. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:47-53.
9. Hirai FE, Moss SE, Klein BK, Klein R. The relationship of glycemic control, exogenous insulin, and c peptide levels to ischemic heart disease mortality over a 16-year period in persons with older-onset diabetes: the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR). *Diabetes Care* 2008;31:493-7.
10. Kronmal RA, Barzilay JI, Tracy RP, Savage PJ, Orchard TJ, Burke GL. The relationship of fasting serum radioimmune insulin levels to incident coronary heart disease in an insulin-treated diabetic cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2852-8.
11. Anselmino M, Öhrvik J, Malmberg K, Standl E, Rydén L, on behalf of the Euro Heart Survey Investigators. Glucose lowering treatment in patients with coronary artery disease is prognostically important not only in established but also in newly detected diabetes mellitus: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. *Eur Heart J* 2008;29:177-84.
12. Genuth S. Exogenous insulin administration and cardiovascular risk in non-insulin-dependent and insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1996;124(1 pt 2):104-9.
13. University Group Diabetes Program. Effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. VIII. Evaluation of insulin therapy: final report. *Diabetes* 1982;31(Suppl 5):1-78.
14. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
15. Abaira C, Colwell JA, Nuttall FQ, Sawin CT, Nagel N, Comstock JP, et al. VACS DM Study Group: VA Cooperative Study on Glycemic Control and Complications in Type II Diabetes: results of the feasibility trial. *Diabetes Care* 1995;18:1113-23.
16. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
17. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, et al; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
18. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al; ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
19. Duckworth W, Abaira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.
20. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale E, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials. *Diabetes Care* 2009;1:187-92.
21. Mellbin LG, Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Rydén L, for the DIGAMI 2 Investigators. Prognostic implications of glucose-lowering treatment in patients with acute myocardial infarction and diabetes: experiences from an extended follow-up of the Diabetes Mellitus Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) 2 Study. *Diabetologia* 2011;54:1308-17.
22. Frye RL, August P, Brooks M, Hardison RM, Kelsey SE, MacGregor JM, et al. The BARI 2D Study Group. A Randomized Trial of Therapies for Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2009;360:2503-15.
23. Currie CJ, Johnson JA. The safety profile of exogenous insulin in people with type 2 diabetes: justification for concern. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:1-4.
24. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Diaz R, Jung H, Maggioni A, et al. The ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:319-28.