

Opinioni a confronto

A cura di Stefano Del Prato

Dipartimento di Endocrinologia e Metabolismo, Sezione Diabetologia e Malattie del Metabolismo, Università di Pisa

Terapia insulinica obbligatoria nel diabetico con infarto recente

Partecipanti

Giuseppe Paolisso

Dipartimento di Gerontologia, Geriatria e Malattie del Metabolismo, Seconda Università di Napoli

PierMarco Piatti

Dipartimento di Medicina Interna e Specialistica, Unità Cardio-Metabolica e Trials Clinici, Università Vita e Salute, Istituto Scientifico San Raffaele, Milano

1) È indispensabile il controllo della glicemia nel paziente diabetico con infarto recente?

■) **Giuseppe Paolisso:** nel 1997 lo studio *Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction* (DIGAMI) ha dimostrato, per la prima volta e in modo inoppugnabile, che i valori della glicemia al momento dell'ammissione in ospedale potevano condizionare l'outcome del paziente nella fase post-infartuale. Successivamente, la meta-analisi di Capes ha cercato di determinare meglio questo punto e ha chiaramente mostrato che il rischio relativo (RR) di mortalità nel post-infarto è in qualche modo legato alla presenza di iperglicemia. In particolare, tale meta-analisi, che raccoglie studi con valori glicemici al momento della presentazione clinica tra 110 e 114 mg/dL, sembra dimostrare l'esistenza di una relazione tra l'entità dell'iperglicemia al momento del ricovero e il rischio di mortalità, con un valore medio di RR di circa 4. Questa meta-analisi è stata poi confermata da un lavoro più recente nel quale la stratificazione dei pazienti è stata molto più accurata e considerava valori di glicemia a digiuno da 110 a 240 mg/dL. Anche in questo caso, studiando la mortalità sia a breve termine (entro 30 giorni) sia a lungo termine (entro 1 anno), era possibile evidenziare un certo grado di linearità tra le concentrazioni della glicemia al momento della presentazione clinica e la mortalità. La controprova clinica di tali valutazioni epidemiologiche viene dagli studi di Van den Berghe nei quali viene prima dimostrato che il paziente diabetico - o comunque con iperglicemia - che si presenta per una acuzie in terapia intensiva e viene trattato con insulina ha una sopravvivenza superiore se il trattamento dell'iperglicemia avviene in modo intensivo piuttosto che convenzionale. Inoltre, lo stesso paziente che riceve il trattamento intensivo, nei confronti di quello sottomesso a uno convenzionale, riesce a essere più facilmente divezzato dal respiratore artificiale e trasferito più rapidamente dalla terapia intensiva alla degenza ordinaria. Una recente acquisizione dei dati di Van den Berghe sottolinea però che il concetto di normoglicemia deve essere inteso non in senso assoluto ma relativamente all'età del paziente. Infatti, se si presume di avere lo stesso target metabolico/glicemico a 40 e a 70 anni si corre il rischio di esporre il paziente di 70 a rischio di severe ipoglicemie con il pericolo che queste possano

essere più pericolose dello scompenso glicemico. Quindi, i recenti dati di Van den Berghe ci permettono di concludere che è giusto intraprendere un trattamento intensivo dell'iperglicemia nel paziente con infarto del miocardio (IMA) ma che i target metabolici devono essere personalizzati fondamentalmente in funzione dell'età.

L'insieme di questi dati, pertanto, mi permette di sostenere il concetto che l'iperglicemia vada sempre rapidamente e strettamente controllata - specie con l'insulina - nel paziente diabetico con IMA. Pur tuttavia, tale controllo deve sempre tener presente alcune variabili individuali, tra cui, per esempio, l'età del paziente.

■) **PierMarco Piatti:** è stato ampiamente documentato che l'iperglicemia costituisce un fattore prognostico negativo per i pazienti affetti da IMA, sia in presenza sia in assenza di anamnesi positiva per diabete. L'iperglicemia al momento dell'IMA è presente sia in pazienti già diagnosticati come diabetici, sia in pazienti diabetici non diagnosticati, sia in soggetti non diabetici affetti da ridotta tolleranza ai carboidrati o alterata glicemia a digiuno o del tutto normoglicemici in cui la risposta ormonale contro-regolatoria determina la cosiddetta "iperglicemia da stress". Tutte le linee-guida consigliano di valutare lo stato metabolico dei pazienti a distanza dall'evento acuto per una corretta definizione diagnostica e di trattare in ogni caso l'iperglicemia nel periodo dell'acuzie.

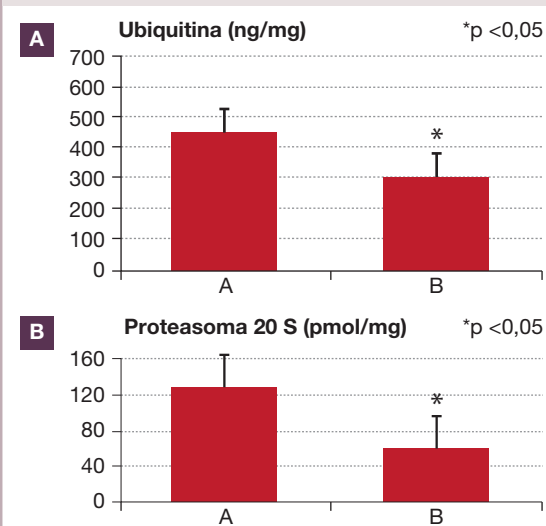
Uno studio osservazionale svedese in pazienti diabetici con IMA ha evidenziato come sia l'iperglicemia al momento del ricovero, sia l'ipoglicemia durante il ricovero siano indipendentemente associate a un aumentato rischio di morte in un follow-up di 2 anni. Questo dato supporta recenti editoriali sulla necessità di valutare con attenzione il rapporto rischio-beneficio di obiettivi glicemici troppo stringenti durante il ricovero ospedaliero.

Una recente Consensus tra l'*American Diabetes Association* (ADA) e l'*American Association of Clinical Endocrinologists* (AAACE) e gli Standard di cura del diabete redatti da Associazione Medici Diabetologi (AMD) e Società Italiana di Diabetologia (SID) nel 2010 suggeriscono di mantenere le glicemie tra 140 e 180 mg/dL durante il periodo intra-ospedaliero per il potenziale effetto negativo delle crisi ipoglicemiche nella fase critica.

2) È indispensabile utilizzare il solo trattamento insulinico nel paziente diabetico nei primi mesi dopo un infarto del miocardio?

■) **Giuseppe Paolisso:** il trattamento insulinico nell'immediato post-infarto sembra essere molto più utile di quello con ipoglicemizzanti orali. Infatti, numerosi studi di fisiopatologia hanno dimostrato che l'insulina ha come effetto pleiotropico la riduzione dei fenomeni infiammatori, evento che invece non sembra essere presente con gli antidiabetici orali. Tale effetto dell'insulina sembra essere particolarmente rilevante perché sia l'iperglicemia di per sé e ancor più l'infarto del miocardio appaiono essere legati alla presenza di una notevole infiammazione. Al contrario, la somministrazione di insulina sembra essere in grado, sia in acuto sia in cronico, di diminuire significativamente i livelli delle citochine pro-infiammatorie sia circolanti sia tissutali e quindi di contribuire in modo notevole al controllo dell'infiammazione. In particolar modo, studi su biopsie di muscolo cardiaco in pazienti infartuati e diabetici prima e dopo un trattamento intensivo glicemico hanno dimostrato che l'insulina riduce i livelli tissutali sia di marker dell'infiammazione (CD_3 , CD_8) sia di stress ossidativo (ubiquitina/proteasoma, Figura 1). Inoltre, è anche necessario aggiungere che l'insulina ha

Figura 1 Variazioni delle concentrazioni dell'ubiquitina e del proteasoma intracellulari in pazienti iperglicemici con trattamento insulinico intensivo e standard



A) Trattamento insulinico non intensivo; B) Trattamento intensivo
Mod. da Marfella et al. *J Am Coll Cardiol* 53: 1425-1436, 2009.

notevoli effetti benefici - e quindi contrastanti - su tutti i fenomeni legati alla malnutrizione, riducendo il catabolismo proteico. Pertanto, è possibile concludere che la terapia insulinica nei primi mesi susseguenti a un infarto non solo è probabilmente la più utile per il controllo glicemico, ma a tale effetto se ne aggiungono degli altri (quello del controllo dell'infiammazione, dello stress ossidativo e del contrasto del catabolismo proteico che può essere alla base di una sindrome da immobilizzazione in età geriatrica) che verosimilmente rendono l'impiego dell'insulina stessa il primo presidio terapeutico glico-metabolico nell'immediato follow-up del paziente diabetico infartuato.

■) **PierMarco Piatti:** lo studio DIGAMI 1 ha evidenziato che nei pazienti diabetici con IMA l'infusione di insulina e glucosio per 48 ore, seguita da terapia insulinica sottocutanea con schema intensivo nei successivi 3 mesi, si accompagnava a una riduzione assoluta della mortalità a breve e a lungo termine (30% a 1 anno e 11% a 3-4 anni) e a una diminuzione del rischio di re-infarto non fatale e di scompenso cardiaco.

Lo studio Hi-5, consistente in un trial randomizzato controllato condotto in pazienti con iperglicemia in fase acuta di IMA e trattati con infusione di insulina e glucosio, pur non documentando la riduzione di mortalità a 6 mesi, ha evidenziato una diminuzione del re-infarto e dell'insufficienza cardiaca.

L'insulina potrebbe essere suggerita per il suo effetto anti-infiammatorio, come dimostrato da Chaudhuri et al. che hanno infuso insulina per via endovenosa durante le susseguenti 48 ore dopo l'IMA. Nei pazienti sottoposti a terapia insulinica endovenosa si sono evidenziati ridotti livelli dei marker infiammatori rispetto ai pazienti in cui veniva infusa soluzione fisiologica.

Comunque, lo studio DIGAMI 2 ha evidenziato che nel follow-up susseguente al ricovero post-IMA la terapia ipoglicemizzante con insulino-sensibilizzanti (metformina) o secretagoghi (sulfoniluree) è paragonabile alla terapia insulinica per quanto concerne la mortalità, riuscendo a mantenere livelli glicemici simili.

3) Va sempre continuata la terapia insulinica anche dopo i primi mesi dopo un infarto del miocardio?

■) **Giuseppe Paolisso:** indubbiamente la esclusività del trattamento insulinico nei primi mesi del post-infarto dovrebbe essere riservata ai pazienti che presentano una *secondary failure* agli ipoglicemizzanti già al momento dell'episodio acuto o che hanno controindicazioni all'impiego della metformina. Quest'ultima è senza alcun dubbio il primo presidio terapeutico dopo gli episodi acuti, mentre altri ipoglicemizzanti orali potrebbero avere effetti cardiovascolari indesiderati o poco studiati. Resta sempre valido il concetto che, al di là della "facilità" del trattamento del diabete, il paziente, specie se già affetto da un episodio acuto, dovrebbe sempre essere trattato con lo scopo di ottenere il migliore compenso metabolico con il farmaco più sicuro possibile. Se perciò la metformina non può essere utilizzata, probabilmente l'insulina resta il presidio farmacologico più utile (in attesa di trial sui dipeptidil-peptidasi (DPP)-IV inibitori), al fine di evitare anche una inutile e poco proficua "spremitura della β -cellula".

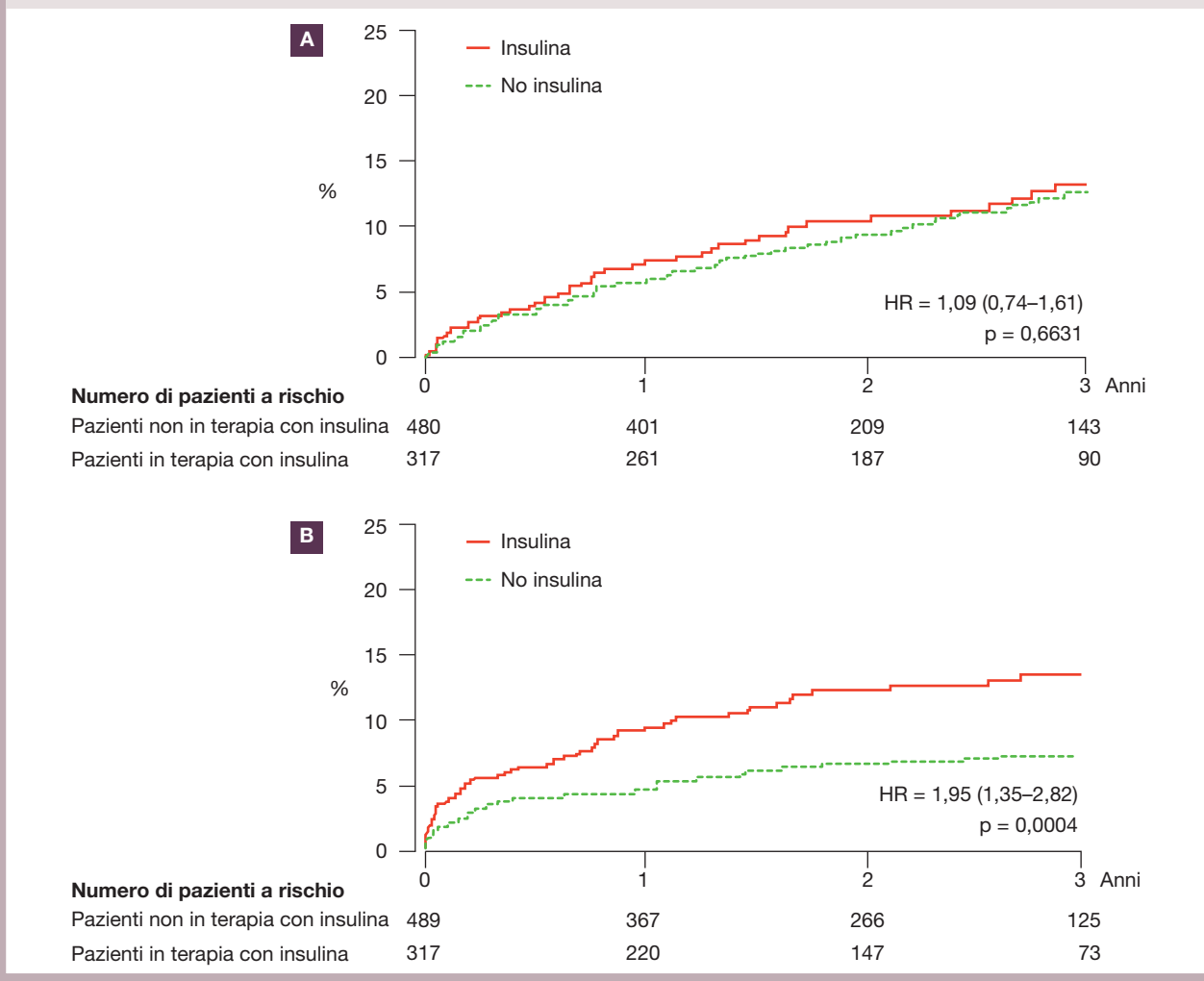
■) **PierMarco Piatti:** la terapia insulinica deve essere continuata anche dopo i primi mesi dopo l'IMA se gli ipoglicemizzanti orali sono controindicati (es: insufficienza renale cronica (IRC), epatopatia cronica o cirrosi epatica, grave broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), scompenso cardiaco cronico) oppure se la terapia con ipoglicemizzanti orali ha già determinato un insuccesso per cui l'insulina rimane l'unica scelta terapeutica.

Se lo stato clinico del paziente lo consente, sarebbe consigliabile l'impiego di farmaci capaci di aumentare la sensibilità insulinica. Questa affermazione si deduce dai seguenti dati presenti in letteratura:

- 1) l'effetto positivo della metformina sul follow-up post-angioplastica coronarica transluminare percutanea (PTCA) si può evincere da alcuni risultati di uno studio retrospettivo del trial *Prevention of REStenosis with Tranilast and its Outcomes* (PRESTO) su 1997 pazienti diabetici. Questi presentavano un prolungamento della sintomatologia libera da crisi anginose rispetto a pazienti cui venivano somministrati insulina o secretagoghi;
- 2) questi dati sono stati confermati dalla meta-analisi presentata da Eurich et al. nel 2007 che ha messo in luce come la metformina, rispetto agli altri farmaci ipoglicemizzanti, sia in grado di ridurre l'ammissione in ospedale per tutte le cause in pazienti diabetici nell'anno successivo alla comparsa di IMA;

- 3) l'impatto del trattamento ipoglicemizzante sulla prognosi a lungo termine di pazienti con diabete mellito tipo 2 dopo infarto del miocardio è stato recentemente esaminato da Melbin et al. sulla base di una *post-hoc analysis* dei dati dello studio DIGAMI 2. Dividendo i pazienti diabetici in rapporto alla terapia ipoglicemizzante orale (metformina, sulfoniluree) o insulina si è evidenziato che il gruppo in trattamento con metformina manifestava un effetto protettivo (HR 0,63, IC95% 0,42–0,95, $p < 0,03$), il gruppo in terapia con sulfoniluree presentava un effetto ininfluente (HR 0,81, IC95% 0,57–1,14, $p < 0,23$) e il gruppo in terapia con insulina aveva un aumento del rischio (HR 1,73, IC95% 1,26–2,37, $p < 0,001$) di presentare un nuovo IMA non fatale e uno *stroke*. Occorre comunque sottolineare che la mortalità non era diversa nei tre gruppi di trattamento (Figura 2);
- 4) lo studio BARI 2D si è posto l'obiettivo di confrontare l'efficacia della prosecuzione della terapia medica intensiva rispetto all'intervento di rivascularizzazione coronarica mediante PTCA o bypass aorto-coronarico (CABG). In questo studio la diagnosi di coronaropatia era documentata dalla presenza di una stenosi $\geq 50\%$ di una coronaria maggiore epicardica associata a uno stress test positivo o dalla presenza di una stenosi $\geq 70\%$ di una coronaria maggiore epicardica associata a una classica sintomatologia anginosa. Tutti i pazienti erano candidati a un intervento di rivascularizzazione coronarica elettiva mediante PTCA o CABG. I risultati dello studio, dopo

Figura 2 Curve di sopravvivenza Kaplan–Meier per tutte le cause di mortalità (A) o per reinfarto e stroke non fatali (B) in pazienti non in terapia o in terapia insulinica nel follow-up post-ricovero per infarto del miocardio nello studio DIGAMI 2



Mod. da Mellbin LG et al. Eur Heart J 29: 166–176, 2008

cinque anni di follow-up, hanno evidenziato un beneficio in termini di minor incidenza di eventi cardiovascolari maggiori (end-point combinato comprendente morte, IMA e *stroke*, trainato principalmente dalla riduzione di incidenza di IMA) solamente tra i soggetti sottoposti a CABG rispetto a terapia medica (riduzione assoluta dell'8,1%), effetto positivo rilevato solamente nel braccio in trattamento con terapia insulino-sensibilizzante (metformina e/o rosiglitazone rispetto a insulina e segretagoghi).

4) È accettabile il rischio di ipoglicemia in corso di trattamento insulinico nel paziente diabetico con infarto del miocardio recente?

■) **Giuseppe Paolisso:** il paziente diabetico con recente IMA presenta delle problematiche cliniche maggiori, legate essenzialmente alla necessità di evitare che la sua “carica adrenergica” sia in qualche modo molto attivata in modo spropositato, esponendolo quindi al rischio di re-infarto. La severità di questo quadro clinico è ancora più consistente se si considera che il paziente diabetico con infarto recente potrebbe avere ancora delle stenosi coronariche, non critiche in condizioni di riposo/basali, ma che possono diventarlo in condizioni di stress, come per esempio in corso di crisi ipoglicemica. Per questo motivo il rischio di ipoglicemia nel paziente diabetico con IMA recente dovrebbe essere sempre ridotto al minimo, tenendo ben in mente che in molti casi è preferibile un controllo non esattamente a target con minor rischio di crisi ipoglicemiche che il contrario. Uno di questi casi è rappresentato dal paziente diabetico anziano con IMA recente. Infatti, tale tipo di paziente, specie se fragile e quindi affetto da altre comorbidità, può essere esposto al rischio di ipoglicemie molto più agevolmente del paziente diabetico adulto, a seguito di variazioni fisiopatologiche età-correlate, quali: a) ridotta efficacia funzionale del sistema autonomico anche in assenza di variazioni di natura quantitativa degli ormoni controregolatori; b) significativa riduzione età-correlata del tempo intercorrente tra la percezione dell'ipoglicemia e l'attivazione degli ormoni controregolatori (cosa invece presente nel paziente adulto e che permette allo stesso di poter mettere in essere misure di compenso, tra cui l'assunzione di zuccheri a rapido assorbimento che possono evitare lo scatenarsi della scarica adrenergica); c) significativa variazione età-correlata della funzione renale con riduzione della *clearance* dell'insulina circolante. A tali modificazioni fisiopatologiche età-correlate dobbiamo poi aggiungere problematiche legate alle condizioni cliniche del paziente e allo stile di vita. Infatti, se il paziente ha una lunga storia di malattia diabetica potrebbe essere affetto da neuropatia diabetica di tipo autonomico e sensitivo e ciò lo esporrebbe ulteriormente al rischio di gravi ipoglicemie, peraltro non percepite. Inoltre, in un paziente diabetico anziano fragile - specie se istituzionalizzato - vi possono essere degli errori alimentari che creano uno squilibrio tra la giusta quantità di carboidrati da assumere con la dieta e la terapia ipoglicemizante. Per l'insieme di queste ragioni credo che, nel paziente diabetico con documentata neuropatia diabetica e nel paziente anziano diabetico fragile, specie quando si sospetta la presenza di altre lesioni stenotiche emodinamicamente significative dell'albero coronarico, la risposta al quesito in oggetto sia no. Pur tuttavia, dovendo comunque controllare il compenso metabolico e preservare il paziente da gravi eventi ipoglicemici, l'uso di boli di analoghi dell'insulina rapida a breve emivita (anche ripetuti nell'arco delle 24 ore) mi sembra essere l'atteggiamento terapeutico più opportuno. In tutti gli altri casi il buon senso clinico deve guidare il medico a scegliere il miglior trattamento possibile, in rapporto a quelle che sono le linee guida sul controllo del diabete e le condizioni cliniche del paziente.

■) **PierMarco Piatti:** l'ipoglicemia è l'effetto collaterale più frequente riscontrato durante il trattamento insulinico, con un'incidenza che nei pazienti diabetici neo-diagnosticati risulta di 4-6 volte più elevata rispetto alla terapia con sulfoniluree e che può persino aumentare nel corso della malattia. Alcuni studi *post-hoc* riguardanti recenti trial hanno analizzato l'influenza di approcci terapeutici intensivi con target glicemici vicini alla normoglicemia rispetto a terapie meno intensive con target glicemici più elevati. Sia nello studio *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD) sia nello studio *Veterans Affairs Diabetes Trial* (VADT) la presenza di almeno un episodio di ipoglicemia grave e sintomatica (glicemia <55 mg/dL) aumentava il rischio di mortalità. Questo rischio era indipendente dall'approccio terapeutico impiegato mentre era correlato alla presenza di un controllo glicemico peggiore durante lo studio. Questi ultimi dati suggeriscono che non è la terapia insulinica messa in discussione in que-

sti pazienti ma la variazione glicemica e gli episodi ipoglicemici che tali soggetti possono presentare. Occorre quindi intraprendere, in questi casi, un attento controllo glicemico mediante un monitoraggio frequente delle glicemie capillari associato a terapie ipoglicemizzanti con schemi sempre più personalizzati.

Bibliografia

Giuseppe Paolisso

- Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: A systematic overview. *Lancet* 355: 773-778, 2000.
- Malmberg K, Ryden L, Efendic S, et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): Effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 26: 57-65, 1995.
- Deedwania P, Kosiborod M, Barrett E, Ceriello A, Isley W, Mazzone T, Raskin P; American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Hyperglycemia and acute coronary syndrome: A scientific statement from the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 117: 1610-1619, 2008.
- Van den Berghe G, Schetz M, Vlasselaers D, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients: NICE -SUGAR or Lueven blood glucose target? *J Clin Endocrinol Metab* 94: 3163-3170, 2009.
- Nian M, Lee P, Khaper N, Liu P. Inflammatory cytokines and postmyocardial infarction remodeling. *Circ Res* 94: 1543-1553, 2004.
- Marfella R, Siniscalchi M, Esposito K. Effects of stress hyperglycemia on acute myocardial infarction: Role of inflammatory immune process in functional cardiac outcome. *Diabetes Care* 26: 3129-3135, 2003.
- Marfella R, Di Filippo C, Esposito K. Absence of inducible nitric oxide synthase reduces myocardial damage during ischemia reperfusion in streptozotocin-induced hyperglycemic mice. *Diabetes* 53: 454-462, 2004.
- Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 36: 959-969, 2000.
- Abbatecola AM, Paolisso G. Diabetes care targets in older persons. *Diab Res Clin Pract* 86 (Suppl 1): S35-S40, 2009.
- Afral R, Xavier D, Liu L, et al. Differential clinical outcome associated with hypoglycaemia and hyperglycaemia in acute myocardial infarction. *Circulation* 15: 2429-2437, 2009.
- Marfella R, Di Filippo C, Portoghesi M, Paolisso G. Tight glycaemic control reduces heart inflammation and remodeling during acute myocardial infarction in hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 53: 1425-1436, 2009.

PierMarco Piatti

- Gandhi GY, Murad MH, Flynn DN, et al. Effect of perioperative

insulin infusion on surgical morbidity and mortality: Systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Mayo Clin Proc* 83: 418-430, 2008.

- Svensson AM, McGuire DK, Abrahamsson P, Dellborg M. Association between hyper- and hypoglycaemia and 2 year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. *Eur Heart J* 26: 1255-1261, 2005.
- Moghissi ES, Korytkowski MT, Dinardo M, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care* 32: 1119-1131, 2009.
- Cheung NW, Wong VW, McLean M. The hyperglycemia: Intensive insulin infusion in infarction. *Diabetes Care* 29: 765-770, 2006.
- Chaudhuri A, Janicke D, Wilson MF, et al. Anti-inflammatory and profibrinolytic effect of insulin in acute ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation* 109: 849-854, 2004.
- Malmberg K, Rydén L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, Efendic S, Fisher M, Hamsten A, Herlitz J, Hildebrandt P, MacLeod K, Laakso M, Torp-Pedersen C, Waldenström A; DIGAMI 2 Investigators. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): Effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J* 26: 650-661, 2005.
- Kao J, Tobis J, McClelland RL, Heaton MR, Davis BR, Holmes DR, Jr, Currier JW; Investigators in the Prevention of Restenosis With Tranilast and Its Outcomes Trial. Relation of metformin treatment to clinical events in diabetic patients undergoing percutaneous intervention. *Am J Cardiol* 93: 1347-1350, 2004.
- Eurich DT, McAlister FA, Blackburn DF, et al. Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: Systematic review. *BMJ* 335: 497-507, 2007.
- Mellbin LG, Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Rydén L; DIGAMI 2 Investigators. The impact of glucose lowering treatment on long-term prognosis in patients with type 2 diabetes and myocardial infarction: A report from the DIGAMI 2 trial. *Eur Heart J* 29: 166-176, 2008.
- BARI 2D Study Group, Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, Orchard TJ, Chaitman BR, Genuth SM, Goldberg SH, Hlatky MA, Jones TL, Molitch ME, Nesto RW, Sako EY, Sobel BE. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 360: 2503-2515, 2009.
- UK Prospective Diabetes Study 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* 352: 837-853, 1998.
- Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: Retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 2010 Jan 8; 340: b4909.