

Verificação do efeito hipoglicemiante da planta medicinal *Bauhinia forficata* em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2

Evaluation of the hypoglycemic effect of the phytotherapeutic drug Bauhinia forficata in individuals with type 2 diabetes mellitus

Adriane Pozzobon¹; Jairo Hoerlle²; Ioná Carreno³; Andréia Guimarães Strohschoen⁴; Simone Morelo Dal Bosco⁵; Claudete Rempel⁶

¹Doutora em Ciências Biológicas: Fisiologia Humana – Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS, Professora Adjunta do Centro de Ciências Biológicas da Saúde e do Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia – Centro Universitário UNIVATES. Lajeado, RS – Brasil.

²Mestre em Ciências Médicas – Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS, Professor Assistente do Centro de Ciências Biológicas da Saúde – Centro Universitário UNIVATES. Lajeado, RS – Brasil.

³Doutora em Enfermagem – Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS, Professora Adjunta do Centro de Ciências Biológicas da Saúde – Centro Universitário UNIVATES. Lajeado, RS – Brasil.

⁴Doutora em Ecologia – Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS, Professora Adjunta do Centro de Ciências Biológicas da Saúde – Centro Universitário UNIVATES. Lajeado, RS, Brasil.

⁵Doutora em Ciências da Saúde – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUC/RS, Professora Adjunta do Centro de Ciências Biológicas da Saúde e do Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia – Centro Universitário UNIVATES. Lajeado, RS – Brasil.

⁶Doutora em Ecologia – Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS, Professora Titular do Centro de Ciências Biológicas da Saúde e do Programa de Pós-Graduação em Ambiente e Desenvolvimento – Centro Universitário UNIVATES. Lajeado, RS – Brasil.

Endereço para correspondência

Adriane Pozzobon
R. Avellino Tallini, 171, Bairro Universitário
95900-000 – Lajeado – RS [Brasil]
pozzobon@univates.br

Resumo

Introdução: A planta medicinal *Bauhinia forficata* tem sido relatada como possível hipoglicemiante. **Objetivos:** Avaliar o efeito hipoglicemiante da *B. forficata* em pacientes com diabetes tipo 2. **Métodos:** Na primeira coleta (coleta 1), 49 indivíduos foram submetidos à avaliação antropométrica e glicêmica, pelo teste da glicemia capilar (HGT) e hemoglobina glicada (A1C). Para a verificação do efeito da *B. forficata*, os pacientes receberam o chá após a segunda coleta de dados (coleta 2). Os participantes foram reavaliados 45 dias (coleta 3) e 5 meses (coleta 4) após o consumo do chá. A média de idade da população analisada foi $65,51 \pm 8,38$ anos, e a média do IMC, de $30,14 \pm 4,83$ kg/m². **Resultado:** Não houve diferença significativa nos valores da glicemia de jejum e na A1C antes e após o uso do chá. **Conclusão:** Não houve efeito hipoglicemiante com o uso de *B. forficata* na população em questão.

Descritores: Fitoterápicos; Glicemia; Hemoglobina A glicosilada.

Abstract

Introduction: The medicinal plant *Bauhinia forficata* has been reported as possibly being hypoglycemic. **Objectives:** To evaluate the hypoglycemic effect of *B. forficata* in patients with type 2 diabetes. **Methods:** In the first collection (collection 1), 49 subjects underwent anthropometric assessment and evaluation of blood glucose test by capillary glycemia (HGT) and glycosylated hemoglobin (A1C). To check the effect of *B. forficata* they received tea after the second data collection (collection 2). Participants were reassessed 45 days (collection 3) and 5 months (collection 4) after the use of tea. The mean age of the population studied was 65.51 ± 8.38 years, and the mean BMI was 30.14 ± 4.83 kg/m². **Results:** There was no significant difference in the values of fasting glucose and A1C before and after the consumption of tea. **Conclusion:** There was no hypoglycemic effect with the use of *B. forficata* in this population.

Key words: Blood glucose; Phytotherapeutic drugs; Hemoglobin A glycosylated.

Introdução

A idade cronológica é fator preditivo para o aparecimento de doenças crônicas, tais como o diabetes *mellitus* (DM) e a hipertensão arterial sistêmica (HAS). O DM é um distúrbio metabólico mais comum, e o diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) se caracteriza por graus variados de diminuição de secreção e resistência à insulina¹. Estima-se que em 2030, 8,9 milhões de pessoas serão diagnosticadas com diabetes no Brasil². No Rio Grande do Sul, um estudo mostrou que, da população avaliada, 12,4% eram diabéticos, e 7,4% apresentavam glicemia de jejum alterada³.

Normalmente, indivíduos com DM2 possuem sobrepeso ou apresentam distribuição de gordura corporal com predominância na região abdominal, o que já contribui com o surgimento de certo grau de resistência à insulina⁴. Hoje em dia, fortes evidências associam fenótipos de obesidade ao alto risco de desenvolvimento do DM2, e o acúmulo de tecido adiposo visceral é considerado importante fator preditivo de distúrbios relacionados ao metabolismo lipídico e glicêmico⁵.

O Ministério da Saúde divulgou, em fevereiro de 2009, a Relação Nacional de Plantas Mediciniais de Interesse ao SUS (RENISUS). Nesta lista, constam as plantas medicinais que apresentam potencial para gerar produtos de interesse ao Sistema Único de Saúde (SUS). A finalidade da lista é orientar estudos e pesquisas que possam subsidiar a elaboração da lista de plantas medicinais e fitoterápicos a serem disponibilizados para uso da população. Dentre as espécies da lista consta a *Bauhinia forficata* (pata-de-vaca), suas folhas, cascas e flores são largamente empregadas na medicina popular, sendo as folhas desta planta consideradas antidiabéticas, diuréticos e hipercolesteremiantes (diminuem o colesterol)⁶. Destaca-se que existem poucos dados na literatura que evidenciem a ação hipoglicemiante do fitoterápico *B. forficata*, pois a maioria dos estudos é realizada em modelos animais⁷. No manejo do DM, a dosagem da hemoglobina glicada (HbA1C ou A1C) fornece in-

formações sobre a concentração plasmática da glicose de três meses. A hemoglobina A1C corresponde à fração da hemoglobina combinada com a glicose, e em adultos hígidos a A1C varia de 4% a 6% da hemoglobina total. Níveis acima de 7% estão associados com maior risco de complicações crônicas; portanto, o consenso atual de diabetes estabeleceu como 7% o nível máximo aceitável para tratamento dessa doença^{8,9}.

Com base no exposto, objetivou-se neste estudo investigar o potencial hipoglicemiante da planta medicinal *Bauhinia forficata* mediante avaliação dos níveis de hemoglobina glicada em indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2.

Métodos

A população estudada foi composta de indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2 usuários de Unidades Básicas de Saúde e cadastrados no programa SIS Hiperdia/MS da 16ª Coordenadoria Regional de Saúde do interior do Rio Grande do Sul. Participaram do estudo 49 indivíduos, que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário UNIVATES (Resolução 001/2011). Foram incluídos os indivíduos, maiores de 18 anos, que se comprometeram a participar do trabalho e que compareceram nas coletas para avaliação da A1C e HGT. Foram excluídos os voluntários que apresentaram impedimento médico, tais como cardiopatias, hepatopatias, nefropatias, distúrbios de coagulação, doença infecto-contagiosa conhecida, doença adrenal, anões, deficientes mentais, mulheres grávidas e indivíduos com câncer. Os pacientes do estudo estavam fazendo uso de sua medicação usual (metformina ou glibenclâmida), a qual não foi suspensa em nenhum momento da pesquisa.

Os valores da A1C foram determinados após obtenção de amostras por hemólise de hemácias, dosadas, segundo protocolo do kit Bioclin® pela metodologia de imunoturbidimetria de partículas marcadas. As dosagens foram

feitas no equipamento BS 120 da Mindray®. A avaliação da glicemia de jejum foi feita pelo Human Gene Therapy – HGT (teste de ponta de dedo), após período de, no mínimo, oito horas de jejum. O aparelho e as lancetas utilizados foram da marca Accu-Chek Advantage®.

Realizaram-se três coletas principais, sendo a coleta basal efetuada em março de 2011, momento em que, além da aferição da pressão arterial e coleta de sangue, fez-se a avaliação antropométrica – peso, altura e cálculo de Índice de Massa Corporal (IMC). Para critério de diagnóstico, foram utilizados os parâmetros recomendados pela Organização mundial de Saúde¹⁰. Na segunda coleta (agosto de 2011), foram feitas novas avaliações e o chá começou a ser distribuído no mesmo grupo. Para preparar o chá, os participantes foram orientados a ferver por três minutos uma colher de sobremesa de folhas secas bem picadas de *B. forficata*, com água suficiente para uma xícara de tamanho médio. Este preparo foi bebido na dose de uma xícara três vezes ao dia, sendo uma em jejum, e as demais antes das principais refeições⁶. Posteriormente, realizou-se uma nova avaliação da glicemia de jejum pelo teste do HGT (terceira coleta), após 45 dias de uso do chá e, finalmente, a quarta coleta (final) foi feita em janeiro de 2012. As coletas foram executadas pela equipe de pesquisa, treinada para a realização dos exames laboratoriais, avaliações e orientações em relação ao uso do chá, garantido a uniformidade na coleta de dados. Neste estudo, não foram avaliados parâmetros nutricionais; contudo, durante os encontros quinzenais, os participantes eram orientados a manter sua dieta habitual para o manejo do diabetes e evitar o consumo de alimentos hiperglicemiantes. O monitoramento quanto ao uso do chá foi feito quinzenalmente por meio da distribuição do chá aos componentes da amostra, momento em que também eram lembrados quanto ao correto uso dessa bebida.

Os resultados das dosagens foram analisados estatisticamente, expressos com a média (desvio-padrão da média) (DPM). Os dados foram analisados por Anova, seguida de teste de Tukey,

e para a comparação entre os valores de A1C e IMC utilizou-se a correlação de Pearson. Os dados foram analisados no *software* Bioestat 5.0® e foram considerados significativos se $p < 0,05$.

Resultados

A média de idade da população analisada foi a de 65,51 (8,38) anos, sendo a amostra constituída de 19 homens e 30 mulheres. A Pressão Arterial Sistólica (PAS) foi 144,13 \pm 18,92 mmHg, e a Diastólica (PAD) de 88,26 \pm 12,34 mmHg, na coleta inicial. PAS de 135,51 \pm 12,25 mmHg, e PAD de 81,22 \pm 13,78 mmHg, na segunda coleta; e PAS de 133,47 \pm 13 mmHg e PAD de 81,30 \pm 6,94 mmHg, na final.

A avaliação antropométrica indicou que não houve diferença no IMC ao longo do estudo (Figura 1) embora tenha diminuído da classificação de obesidade grau I, na coleta inicial, e para sobrepeso, na segunda e na terceira coleta. A média da circunferência abdominal foi 96,43 \pm 11,34 cm, nas mulheres, e de 100 \pm 11,15 cm, nos homens, verificando-se em ambos os gêneros, respectivamente, risco muito elevado e risco elevado de complicações metabólicas associadas à obesidade¹⁰.

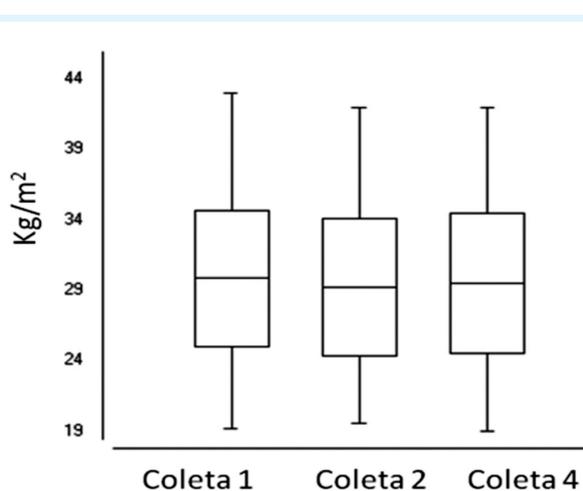


Figura 1: Índice de massa corpórea (IMC) (kg/m^2). Coleta 1 realizada em março de 2011, Coleta 2, em agosto de 2011, e Coleta 4, em janeiro de 2012

Os níveis séricos de glicose foram avaliados por intermédio da dosagem do HGT e da hemoglobina glicada (A1C). Com relação ao efeito da planta medicinal, observa-se que a glicemia de jejum (mg/dL) não apresentou diferença significativa (Figura 2).

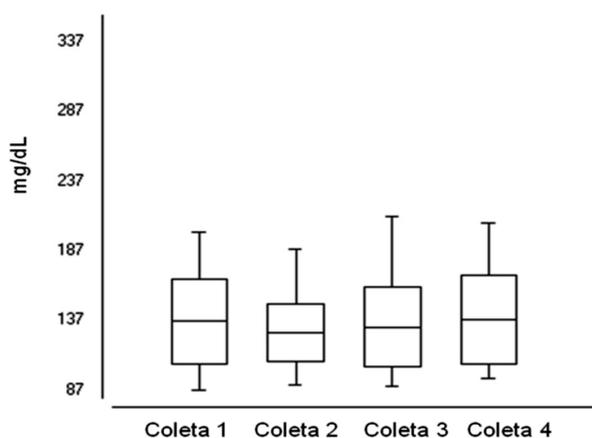


Figura 2: Glicemia de jejum (mg/dL) avaliada pelo teste do HGT. Coleta 1 realizada em março de 2011; Coleta 2, em agosto de 2011; Coleta 3, 45 dias após o uso do chá, e Coleta 4, em janeiro de 2012

Com relação à A1C, usam-se como valores de referência níveis de A1C entre 4% e 6%^{8,9}, e para os idosos o valor aceitável estende-se a 8%¹¹. O gráfico na Figura 3 mostra os valores de A1C, e é possível observar que não houve diferença entre as coletas, bem como redução nos seus valores pelo uso do chá.

Por meio da correlação de Pearson, verificou-se a relação entre os parâmetros avaliados, observando-se que há correlação fraca, positiva não significativa entre os valores de A1C e de IMC nos indivíduos avaliados nas coletas 1, 2 e 4 (Tabela 1).

Tabela 1: Correlação de Pearson entre o IMC e A1C nas três coletas

	r	p
Coleta 1	0,2627	0,0776
Coleta 2	0,1749	0,2804
Coleta 4	0,0857	0,6142

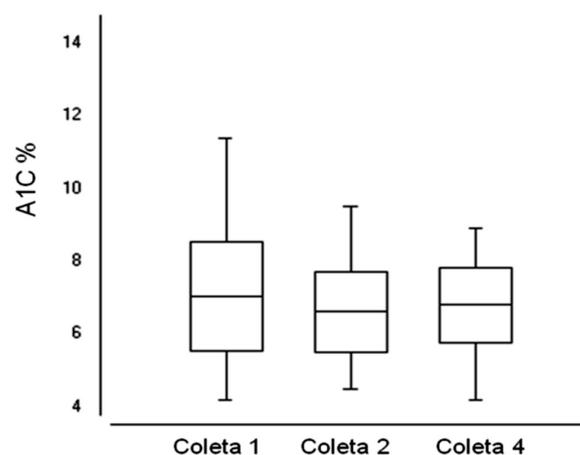


Figura 3: Níveis de hemoglobina glicada (A1C) em porcentagem (%). Coleta 1 (março 2011), Coleta 2 (agosto de 2011), Coleta 4 (janeiro de 2012)

Discussão

Neste estudo, avaliou-se o efeito hipoglicemiante da *Bauhinia forficata* em diabéticos. Houve predominância do sexo feminino (61,2%) na amostra. Um estudo realizado com 117 mil enfermeiras norte-americanas avaliadas durante 20 anos mostrou uma tendência significativamente maior de as mulheres desenvolverem intolerância à glicose, ocasionando o diabetes¹². Verificou-se também que a idade média esteve acima de 60 anos. Esse dado está de acordo com os resultados de uma pesquisa multicêntrica de prevalência do diabetes no Brasil, em que se constatou que a frequência da doença aumenta gradativamente após os 50 anos¹³.

Com relação ao IMC, um trabalho realizado no estado de São Paulo com indivíduos cadastrados em um programa de educação em diabetes mostrou que 40,7% dos usuários estavam com obesidade classe I; 22,2%, com sobrepeso, e 16,7%, com obesidade classe II, além da prevalência do sexo feminino (74,1%) e da faixa etária entre 45 e 64 anos (51,9%)¹⁴, resultados que estão de acordo com o observado no estudo aqui apresentado. Vale destacar que em trabalho anterior dos autores desta pesquisa atual, os dados de-

monstraram uma prevalência de 82% de obesidade classe I, e 55% de sobrepeso, em mulheres diabéticas¹⁵.

Há evidências bem fundamentadas da relação alimentação e o risco de desenvolver o DM. A obesidade central desempenha papel crucial na patogênese do DM2; portanto, a manutenção dos níveis glicêmicos normais, é fundamental para a prevenção e o retardo do aparecimento das comorbidades do DM¹⁶. Neste estudo, verificou-se a glicemia pela dosagem da hemoglobina glicada (A1C), como as dosagens da A1C podem mostrar resultados variáveis, usou-se um teste de imunoturbidimetria, o qual possui certificação pelo National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP). Uma investigação mostrou que apenas 46,6% dos laboratórios de análises clínicas utilizavam métodos certificados pelo NGSP¹⁷. Um dos maiores estudos prospectivos de DM2, o United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), utilizou a dosagem de A1C como estimativa do controle glicêmico demonstrando que quanto mais efetivo for a redução da glicemia menor o risco de complicações crônicas do Diabetes¹⁸.

A relação entre a deposição de gordura abdominal e muitas doenças crônicas, como HAS, doença cardiovascular, DM e dislipidemias é bem conhecida¹⁹. Neste estudo, observou-se que há correlação fraca, positiva não significativa entre os valores de A1C e os de IMC, o que poderia sugerir um maior risco de complicações, conforme o aumento de ambos. Pesquisas anteriores indicaram correlação fraca e positiva, porém significativa, entre o IMC e a glicemia de jejum – avaliada pelo teste do hemoglicoteste ($r = 0,19$; $p < 0,0001$) –, mediante avaliação do perfil antropométrico e glicêmico de 476 indivíduos²⁰. Além disso, em um estudo recente, verificou-se que houve redução de peso e do IMC, após uso da infusão de *B. forficata* em diabéticos²¹. Na pesquisa aqui mostrada, não se avaliaram as concentrações séricas de insulina, todavia destaca-se que estudos posteriores apresentando avaliação dos níveis de insulina e

a sua correlação com a gordura corporal são necessários para melhor compreensão dos efeitos do uso desse fitoterápico no controle do peso e no DM2.

Neste estudo, não se observou o efeito hipoglicemiante da *B. forficata* por meio da avaliação da glicemia de jejum pelo teste do HGT bem como pela dosagem da A1C. Estudo anterior dos atuais autores mostrou que houve redução significativa da glicemia de jejum de 131,8 mg/dL para 110,5 mg/dL após 75 dias de uso da infusão de *B. forficata* por 26 pacientes diabéticos²². Sixel e Pecinalli²³ também demonstraram efeito hipoglicemiante de dessa planta em indivíduos diabéticos após a ingestão do chá por 45 dias.

A ausência de diferença pode ser devido à comparação dos valores da glicemia com o mesmo grupo de diabéticos, antes e após o uso da infusão. Um estudo pré-clínico para avaliar a atividade hipoglicemiante da *B. forficata* em ratos tratados por 45 dias com o chá da folha dessa espécie (2 ou 20 g/L) mostrou que o tratamento provocou redução da glicemia nos roedores normais (20g/L); entretanto, não modificou a glicemia de animais diabéticos, mas reduziu sua taxa de mortalidade²⁴.

Cabe ressaltar que, embora os participantes tenham tido acompanhamento quinzenal, não se pode afirmar que a planta medicinal foi ingerida conforme a recomendação estabelecida no que se refere ao preparo do chá, à quantidade e ao número de vezes ao dia. Porém, mesmo que as metas de controle glicêmico não tenham sido atingidas, espera-se que o acompanhamento tenha tido um impacto significativo na redução das complicações crônicas do DM2. Além disso, nem todos os indivíduos com DM2 possuem indicação para realização do controle muito intensivo da glicemia. Estudos mostraram que essa estratégia de tratamento não reduziu a mortalidade e outras complicações^{25,26}, enquanto em outros trabalhos demonstrou-se até um aumento da mortalidade dos pacientes diabéticos e não diabéticos, submetidos a uma diminuição agressiva da glicemia^{27,28}.

Conclusão

Em poucas pesquisas, avalia-se a eficácia do uso da planta medicinal na medicina popular. Neste estudo, não foi possível demonstrar o efeito hipoglicemiante da *Bauhinia forficata* em diabéticos; entretanto, trabalhos como este podem contribuir para o conhecimento das propriedades farmacológicas de extratos vegetais comumente utilizados na medicina popular, bem como para o desenvolvimento de estratégias de tratamentos adjuvantes para o controle do diabetes tipo 2.

Finalmente ressalta-se que o diabetes é um grave problema para a saúde pública, em virtude das elevadas taxas de morbimortalidade; portanto, pesquisas em que se avaliem a eficácia do uso de fitoterápicos como adjuvantes no tratamento do DM2 são importantes para a redução de custos ao sistema de saúde vigente e melhoria da qualidade de vida da população.

Referências

- Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress and diabetes. *J Clin Invest*. 2005;115:1111-9.
- Wild S, Roglic G, Green A. Global prevalence of diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:1047-53.
- D'Agord Schaan B, Harzheim BE, Gus I. Perfil de risco cardíaco no diabetes mellitus e na glicemia de jejum alterada. *Rev Saúde Pública*. Ago/2004;38(4):529-36.
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2012;35(1):S64-71.
- Carrera-Boada CA, Martínez-Moreno JM. Pathophysiology of diabetes mellitus type 2: beyond the duo "insulin resistance-secretion deficit". *Nutrición Hospitalaria*. 2013;28(2):78-87.
- Lorenzi, H, Matos, FJA. Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas. 2ª ed. Nova Odessa: Plantarum; 2008. 544 p.
- Menezes FS, Minto ABM, Ruela HS, Kuster RM, Sheridan H, Frankish N. Hypoglycemic activity of two Brazilian *Bauhinia* species: *Bauhinia forficata* L. and *Bauhinia monandra* Kurz. *Rev Brasil de Farmacogn*. 2007;17:8-13.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in Diabetes. Position Statement- Diabetes Care. 2009;32:S13-61.
- Sociedade Brasileira de Diabetes, Grupo interdisciplinar de padronização da hemoglobina glicada. Atualização sobre hemoglobina glicada (A1C). Coordenação Editorial: Augusto Pimazoni Netto. Posicionamento Oficial 3ª ed. 2009, São Paulo, 48 p.
- World Health Organization. WHO. Consultation on Obesity. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva; 1998.
- Andriolo A, Sumita NM. Importância da hemoglobina glicada no controle do diabetes mellitus e na avaliação de risco das complicações crônicas. *JBPML*. 2008 jun;44(3):169-74.
- Hu FB, Stamper MJ, Haffner SM, Solomon CG, Willett WC, Manson JE. Elevated risk of cardiovascular disease of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25:1129-34.
- Malerbi DA. Estudo da prevalência do diabetes mellitus no Brasil [tese]. São Paulo (SP): Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 1991.
- Otero LM, Zanetti ML, Teixeira CL. Características sociodemográficas e clínicas de portadores de diabetes em um serviço de atenção básica à saúde. *Rev Latinoam Enferm*. 2007 set-out;15(n. esp.):768-73.
- Vanzetto FT, Rempel C, Dal Bosco SM, Strohschoen AG; Hoerlle JL; Pozzobon A, et al. Perfil antropométrico de pacientes com diabetes tipo 2 em uso de *Bauhinia forficata*. *ConScientiae Saúde*. 2011;10(4):621-26.
- Harder H, Dinesen B, Astrup A. The effect of a rapid weight loss on lipid profile and glycemic control in obese type 2 diabetic patients. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004 Jan;28(1):180-2.
- Panarotto D, Toss AMM, Teles AR. Levantamento dos métodos de análise de hemoglobina glicada utilizados em laboratórios da Serra Gaúcha. *Scientia Medica*, Porto Alegre. 2005 jul-set;15(3):137-41.
- 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.

19. Milionis HJ, Rizos E, Goudevenos J, Seferiadis K, Mikhailidis DP, Elisaf, MS. Components of the metabolic syndrome and risk for first-ever acute ischemic nonembolic stroke in elderly subjects. *Stroke*. 2005;36:1372-6.
20. Rempel C, Strohschoen AG, Hoerlle JL, Sartori MB, Busch GC, Périco E, et al. Perfil dos usuários de Unidades Básicas de Saúde do Vale do Taquari: fatores de risco de diabetes e utilização de fitoterápicos. *ConScientiae Saúde*. 2010;9(1):17-24.
21. Heller M, Dal Bosco SM, Rempel C, Moreira TR. Variações metabólicas em indivíduos em utilização de *Bauhinia forficata*. *ConScientiae Saúde*. 2013;12(3):419-25.
22. Moraes EA, Rempel C, Périco E, Strohschoen AG. Avaliação do perfil glicêmico de portadores de Diabetes Mellitus tipo II em UBSs que utilizam infusão de folhas de *Bauhinia forficata*. *ConScientiae Saúde*. 2010;9(4):569-74.
23. Sixel PJ, Pecinalli NR. Características farmacológicas gerais das plantas medicinais. *Infarma*. 2005;16(13-14):74-7.
24. Lima TCM, Takahashi RN, Morato GS. Avaliação da possível atividade antidiabética da *Bauhinia forficata*. In: 9º Simpósio de Plantas Mediciniais do Brasil, 1986, Rio de Janeiro. Livro de Resumos. Rio de Janeiro: [s.n.]. 1986:49.
25. Advance Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560-72.
26. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360(2):129-39.
27. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2545-59.
28. Nice-Sugar Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;360(13):1283-97.

