

T
1142

ACNA XOMENGO CENTRO DE INFORMACION
ARCHIVO HISTORICO

123974



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD XOCHIMILCO

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS

MAESTRÍA EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN
DISEÑO Y PRODUCCIÓN DE BIOLÓGICOS

“META-ANÁLISIS SOBRE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TERAPIA
CON DISTINTOS TIPOS DE INSULINA EN DIABÉTICOS TIPO 2”

COMUNICACIÓN IDÓNEA DE RESULTADOS PARA OBTENER EL
GRADO DE MAESTRO EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS

PRESENTA

MARIA EUGENIA GUERRERO OLVERA
MATRICULA 207280417

COMITÉ TUTORAL

TUTORA: DRA. TERESA JUÁREZ CEDILLO
ASESOR: DR. JORGE ESCOBEDO DE LA PEÑA
ASESORA: DRA. JULIA PÉREZ RAMOS

JULIO, 2010

"META-ANÁLISIS SOBRE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TERAPIA
CON DISTINTOS TIPOS DE INSULINA EN DIABÉTICOS TIPO 2"

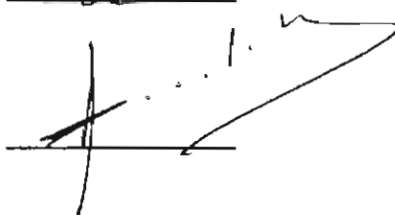
Vo. Bo.

COMITÉ TUTORAL

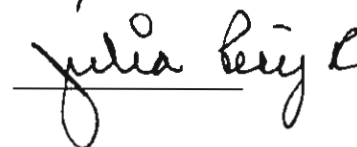
TUTORA: DRA. TERESA JUÁREZ CEDILLO



ASESOR: DR. JORGE ESCOBEDO DE LA PEÑA



ASESORA: DRA. JULIA PÉREZ RAMOS



ALUMNA: B.E. MARIA EUGENIA GUERRERO OLVERA

MATRÍCULA 207280417



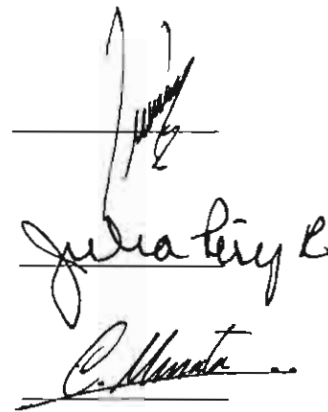
“META-ANÁLISIS SOBRE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TERAPIA
CON DISTINTOS TIPOS DE INSULINA EN DIABÉTICOS TIPO 2”

MIEMBROS DEL JURADO

PRESIDENTE: DR. CARLOS JIMÉNEZ GUTIÉRREZ

SECRETARIO: DRA. JULIA PÉREZ RAMOS

VOCAL: MTRO. CHIHARU MURATA



Three handwritten signatures are stacked vertically on the right side of the page, each positioned above a horizontal line. The top signature is for Dr. Carlos Jiménez Gutiérrez, the middle one is for Dra. Julia Pérez Ramos, and the bottom one is for Mtro. Chiharu Murata.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La diabetes es un padecimiento crónico que ocurre cuando el páncreas no produce suficiente insulina o cuando el organismo no puede usarla de manera efectiva. La hiperglucemia y otros trastornos del metabolismo pueden provocar serios daños en el organismo. **OBJETIVO:** Realizar una revisión sistemática de la literatura sobre la terapia con insulina de acción intermedia NPH, premezclada humana y análoga en el tratamiento del paciente diabético tipo 2. **METODOLOGÍA:** La búsqueda de los ensayos clínicos aleatorizados, se realizó en las bases electrónicas: PUBMED, EMBASE, The Cochrane Central Register of Controlled Trials, www.clinicaltrials.gov, novonordisk-trials.com, controlled-trials.com y mediante referencias cruzadas. **RESULTADOS:** Fueron elegidos 18 estudios; de los cuales 14 fueron de diseño paralelo y 4 cruzado, en promedio la duración fue de 6.5 meses, 147 participantes por estudio, edad 60 años y duración de la enfermedad 11.6 años. La calidad promedio de los estudios fue 2.8 (rango de la escala 0min a 5max). En la reducción del porcentaje de hemoglobina glucosilada (%HbA1c) desde el inicio, el meta-análisis correspondiente a insulina NPH mas hipoglucemiantes orales (HO) vs insulina humana 70/30 como monoterapia favoreció a esta última; el meta-análisis con insulina NPH nocturna mas sulfonilurea vs insulina humana 70/30 favorece a la última. El meta-análisis con insulinas premezcladas análogas vs humanas proporción 50/50, favorece la reducción del %HbA1c con la insulina análoga. El meta-análisis que compara la ganancia de peso obtenido con el régimen de insulina NPH mas HO vs insulina humana 70/30, favorece a la primera con un menor aumento de peso. **CONCLUSIÓN:** El tratamiento con insulina humana 70/30 proporciona mayor reducción del %HbA1c en comparación con la insulina NPH administrada 1 vez al día mas HO; sin embargo el aumento de peso obtenido es mayor. En la comparación entre las insulinas premezcladas 70/30 análogas y humanas, la evidencia no fue lo suficientemente fuerte para demostrar diferencias significativas entre tratamientos en la reducción del %HbA1c ni en el aumento de peso. La comparación entre las insulinas premezcladas análogas y humanas proporción 50/50 favoreció a las análogas en la reducción del %HbA1c.

AGRADECIMIENTOS INSTITUCIONALES

Agradezco al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por la beca otorgada para la realización de esta maestría. No. de convenio: 223582

AGRADECIMIENTOS PERSONALES

A la Dra. Julia Pérez Ramos, quien ha sido mi tutora ante CONACYT, miembro del comité tutorial, jurado del examen de grado y mi ángel de la guarda dentro de la maestría.

A cada uno de los miembros del comité tutorial y del jurado del examen de grado: Dra. Teresa Juárez Cedillo, Dr. Jorge Escobedo de la Peña, Dr. Carlos Jiménez Gutiérrez y Mtro. Chiharu Murata, por su orientación, asesoría y apoyo.

A mis amigos y compañeros dentro y fuera de la maestría, por el tiempo, la paciencia y las enseñanzas compartidas.

Principalmente:

A mis padres: Sra. Maria Eugenia Olvera Aburto y Sr. Joel Guerrero Zárate quienes han recorrido el camino conmigo, han sido mi guía y razón de este logro.

A mi novio Marlon Rodrigo Noriega Trejo por su comprensión, motivación y apoyo.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
ANTECEDENTES	4
MARCO TEÓRICO	10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	22
HIPÓTESIS	24
OBJETIVOS	25
MATERIALES Y MÉTODOS	26
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	32
CONCLUSIONES	63
REFERENCIAS	65
ANEXOS	74

INTRODUCCIÓN

Médicos, pacientes, investigadores y responsables de generar políticas de salud, se encuentran con enormes cantidades de información difícil de manejar. Las revisiones sistemáticas de la literatura permiten integrar eficientemente la información válida y provee las bases para una toma de decisiones racional. El uso de métodos explícitos y sistemáticos en las revisiones limitan los sesgos y reducen los efectos del azar, previendo resultados más confiables con los cuales se pueden obtener conclusiones y tomar decisiones. (Higgins J. 2009)

Una revisión sistemática debe cubrir los siguientes puntos:

1. Formulación del problema.
2. Localización y selección de los estudios.
3. Evaluación de la calidad de los estudios
4. Recolección de los datos
5. Análisis y presentación de los resultados.
6. Interpretación de resultados.
7. Mejora y actualización de la revisión.



Figura 1: Diseño, estructura y metodología de una revisión sistemática. Clarke M. 2003

El siguiente cuadro muestra las principales diferencias entre la revisión narrativa y la revisión sistemática de la literatura.

Características	Revisión Narrativa	Revisión Sistemática
Responde una pregunta clara y precisa	NO	SI
Se basa en un protocolo	NO	SI
Es influenciada por la subjetividad del autor.	SI	NO
Está sujeta a sesgos de publicación y selección	SI	Con menos probabilidad
Solidez de las conclusiones	Escasa	Alta
Es reproducible por otros autores	NO	SI
Puede dar origen a un meta-análisis	NO	Puede y sería de mejor calidad
Puede dar origen a diferentes conclusiones si es realizada por diferentes autores	SI	NO
Los datos sólo se obtienen a partir de estudios primarios	NO	SI
La interpretación se realiza a la luz de los estudios relevantes	NO siempre	Siempre
Referente para la eficiente toma de decisiones	NO	SI

Figura 2: Revisión narrativa vs revisión sistemática. Ruiz M 2004

El método estadístico empleado para resumir los resultados de estudios independientes es el meta-análisis. Este puede proveer estimadores mas precisos del efecto que aquellos derivados de estudios individuales incluidos en una revisión y permite tomar decisiones basadas en la totalidad de la evidencia disponible. (Higgins J. 2009)

El meta-análisis se lleva acabo en dos fases. En la primera, un estadístico de resumen se calcula para cada estudio. Para ensayos controlados, estos valores describen el efecto del tratamiento observado en cada ensayo individual; si los datos son continuos el estadístico es la diferencia entre medias.

En la segunda fase, un estimador de resumen del efecto del tratamiento es calculado como un promedio ponderado del efecto del tratamiento estimado en

los estudios individuales. Cuanto mas grande sea el peso dado a un estudio, mayor será su contribución al promedio ponderado. Por lo tanto, los pesos reflejan la cantidad de información que cada ensayo contiene. (Higgins J. 2009)

La combinación de efectos del tratamiento estimado a través de los estudios puede asumir opcionalmente que no todos los estudios están estimando el mismo efecto del tratamiento, pero estiman efectos del tratamiento que siguen una distribución a través de los estudios. Esta es la base de los meta-análisis de efectos aleatorios y la versión mas simple se conoce como el método de DerSimonian and Laird. Para realizar un meta-análisis de efectos aleatorios el error estándar de los estimadores de estudio específicos son ajustados para incorporar una medida de la extensión de la variación, o heterogeneidad, entre los efectos del tratamiento observados en diferentes estudios. El tamaño de este ajuste puede ser estimado a partir de los efectos del tratamiento y errores estándares de los estudios incluidos en el meta-análisis. (Higgins J. 2009)

El error estándar del resumen del efecto del tratamiento puede ser usado para derivar un intervalo de confianza que informa la precisión del estimador de resumen, y para derivar un valor de p (nivel de significancia) que representa la fortaleza de la evidencia contra la hipótesis nula de no efecto del tratamiento. (Higgins J. 2009)

Todos los métodos de meta-análisis pueden incorporar un estimador para conocer si la variación entre los resultados de los estudios por separado es compatible con la variación dada por el azar, o si es lo suficientemente grande para indicar inconsistencia en los efectos de tratamientos a través de los estudios (heterogeneidad). (Higgins J. 2009)

ANTECEDENTES

La diabetes es un padecimiento crónico que ocurre cuando el páncreas no produce suficiente insulina o cuando el cuerpo no puede usar de manera efectiva la insulina que produce. La hiperglucemia y otros trastornos del metabolismo pueden provocar serios daños en el organismo, especialmente en el sistema nervioso y en los vasos sanguíneos.

Los principales síntomas de la diabetes son: hambre y sed excesiva, aumento en la frecuencia al orinar, cansancio, pérdida de peso sin razón aparente, cambios en la visión, entre otros. (WHO & IDF 2004)

La diabetes a nivel mundial

Se estima que por lo menos 171 millones de personas en el mundo padecen diabetes. Esta cifra será más del doble para el 2030. (WHO & IDF 2004)

Para el año 2025 se espera que el número de diabéticos se incremente en casi un 20% en Europa, 50% en América del Norte, 85% en América del Sur y Central y 75% en la región del Pacífico Occidental. (FMD 2008)

En países en vía de desarrollo el número de personas con diabetes se incrementará en 150% en los próximos 25 años.

El incremento global de la enfermedad ocurrirá debido al envejecimiento y crecimiento de la población y a la creciente tendencia a la obesidad, dietas poco saludables y a estilos de vida sedentaria.

En países desarrollados la mayoría de las personas con diabetes están por encima de la edad de retirarse; mientras que en los países en desarrollo la población más afectada está ente los 35 y 64 años. (WHO & IDF 2004)

En el año 2000, 3.2 millones de personas murieron por complicaciones asociadas con la enfermedad.

En países con una alta prevalencia del padecimiento, como aquellos en el pacífico y Mediano Este, una de cada cuatro muertes en adultos entre 35 y 64 años es a causa de la diabetes. (WHO & IDF 2004)

La diabetes se ha convertido en una de las principales causas de enfermedad y muerte prematura en la mayoría de los países, principalmente debido al incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular (CVD), la cual es responsable de entre el 50% y 80% de las muertes en personas con diabetes. (WHO & IDF 2004).

Un estudio (Saydah 2004) evaluó datos de la tercera evaluación nacional de salud y nutrición (NHANES III) comprendida desde 1988 hasta 1994, y de la NHANES 1999-2000; respecto al control de los factores de riesgo de la enfermedad vascular en personas mayores de 20 años, con diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Los datos son representativos de la población civil americana no institucionalizada.

La siguiente figura muestra los resultados de este estudio.

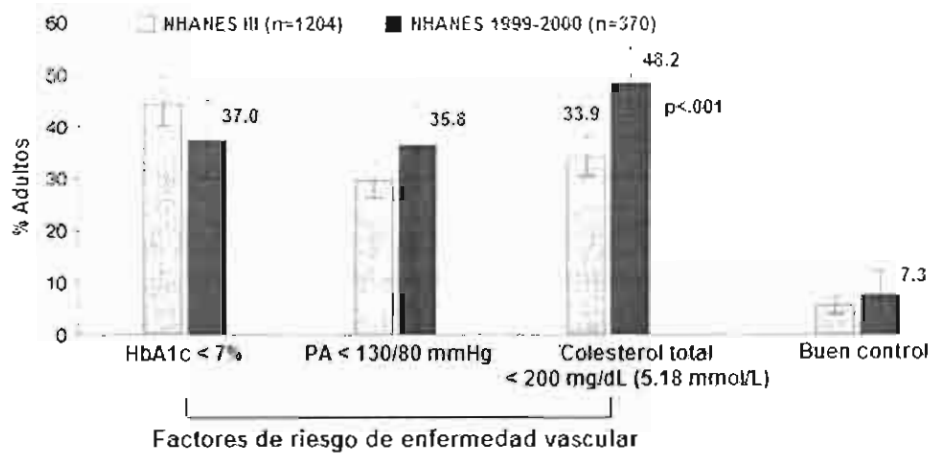


Figura 3: Porcentajes de adultos con niveles recomendados de factores de riesgo de enfermedad vascular en la NHANES III (1988-1994) y NHANES 1999-2000. HbA1c, hemoglobina glucosilada; PA, presión arterial. Buen control son aquellos que obtuvieron todos los niveles recomendados. Modificado parcialmente Saydah 2004.

Es importante señalar el bajo porcentaje de diabéticos que lograron niveles adecuados de control.

Los resultados no varían significativamente de la NHANES III a la NHANES 1999-2000; con excepción de los niveles de colesterol ($p < .001$)

Solamente el 7.3% de los adultos con DM2 en los EUA obtuvieron todos los niveles recomendados de control.

La diabetes es causa principal de ceguera, amputaciones y falla del riñón. Estas complicaciones representan gran parte de la carga económica y social de la diabetes. (WHO & IDF 2004)

La diabetes en México

La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 (ENSANUT 2006), encontró que la prevalencia de diabetes por diagnóstico médico previo en los adultos a nivel nacional fue de 7%, y fue mayor en las mujeres (7.3%) que en los hombres (6.5%). En el grupo de 50 a 59 años, dicha proporción llegó a 13.5%, 14.2% en mujeres y 12.7% en hombres. En el grupo de 60 a 69 años, la prevalencia fue de 19.2%, 21.3% en mujeres y 16.8% en hombres.

Más de 22% de los adultos acudió a realizarse pruebas de determinación de glucosa en sangre y mediciones de la tensión arterial en el año previo a la encuesta, en mayor medida las mujeres con casi 25% y los hombres 19%. Para las dos pruebas, el porcentaje de adultos que acudió en el año previo a la ENSANUT 2006 fue mayor al porcentaje que había acudido en el año previo a la Encuesta Nacional de Salud 2000 (ENSA 2000), en términos de incremento, representa el 111% (detección de diabetes) y 70.1% (tensión arterial).

El sobrepeso y la obesidad en México

El sobrepeso y obesidad son problemas que afectan a cerca de 70% de la población (mujeres 71.9 %, hombres 66.7%) entre los 30 y 60 años, en ambos sexos. Sin embargo, entre las mujeres existe un mayor porcentaje de obesidad ($IMC \geq 30$) que entre los hombres. La prevalencia de obesidad en los adultos

mexicanos ha ido incrementando con el tiempo. En 1993, resultados de la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas (ENEC 1993) mostraron que la prevalencia de obesidad en adultos era de 21.5%, mientras que con datos de la ENSA 2000 se observó que 24% de los adultos en nuestro país la padecían y actualmente, con mediciones obtenidas por la ENSANUT 2006, se encontró que alrededor del 30% de la población mayor de 20 años (mujeres, 34.5%, hombres 24.2%) padece obesidad (*figura 4*). Este incremento porcentual debe tomarse en consideración sobre todo debido a que el sobrepeso y la obesidad son factores de riesgo importantes para el desarrollo de enfermedades crónicas, incluyendo las cardiovasculares, diabetes y cáncer.

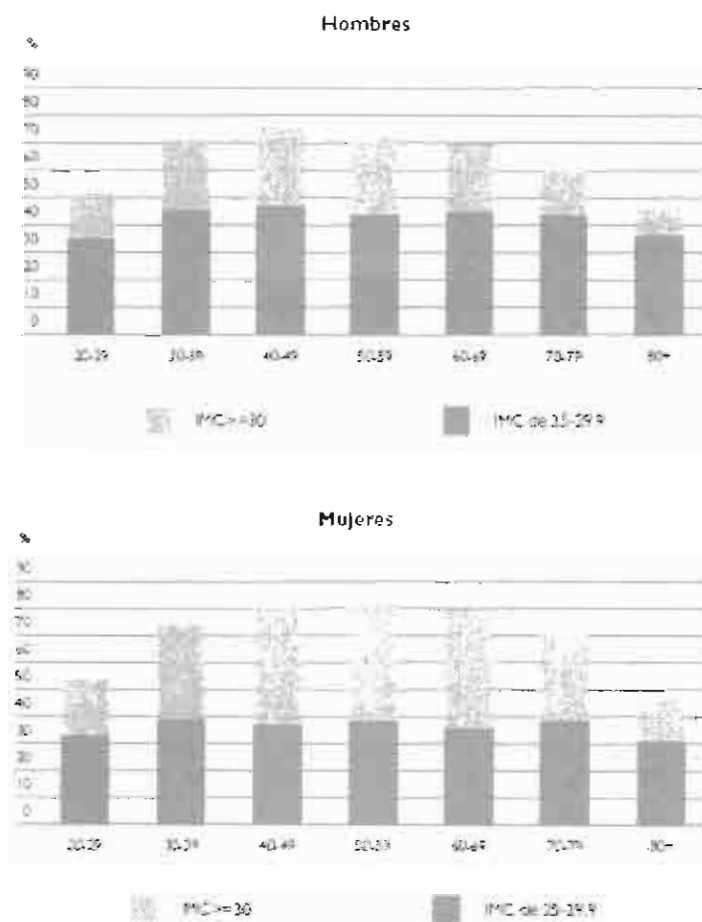


Figura 4: Prevalencia de sobrepeso y obesidad según grupo de edad y sexo. ENSANUT 2006. México

Según la ENSANUT 2006, 1 de cada 3 hombres o mujeres adolescentes tiene sobrepeso u obesidad. Esto representa alrededor de 5 757 400 adolescentes en el país.

Se recabó información de 33 624 hombres y mujeres mayores de 20 años, que representan a 58 942 777 adultos en todo el país, con datos válidos de peso y talla para valorar el estado de nutrición, empleando el IMC y 32 221 datos válidos de circunferencia de cintura, representativos de 56 018 455 adultos en México.

En el ámbito nacional, la prevalencia de sobrepeso fue más alta en hombres (42.5%) que en mujeres (37.4%); en cambio la prevalencia de obesidad fue mayor en mujeres (34.5%) que en hombres (24.2%) (figura 5). Al sumar las prevalencias de sobrepeso y de obesidad, 71.9% de las mujeres mayores de 20 años de edad (alrededor de 24 910 507 mujeres en todo el país) y 66.7% de los hombres (representativos de 16 231 820 hombres) tienen prevalencias combinadas de sobrepeso u obesidad.

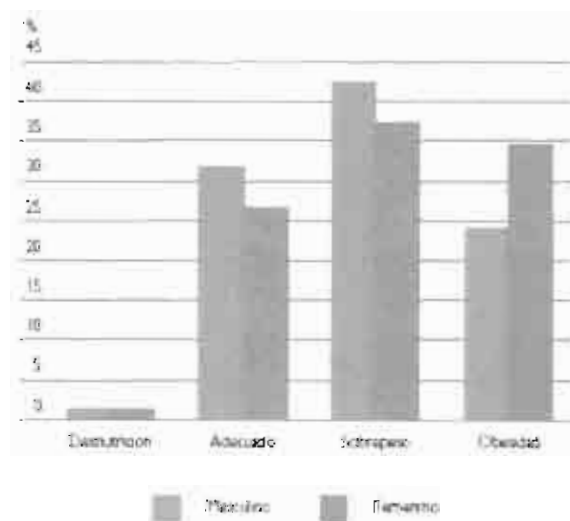


Figura 5: Distribución del estado nutricio, de acuerdo con el IMC, por sexo. ENSANUT 2006 México

Las prevalencias de circunferencia de cintura excesiva, bajo los criterios propuestos por la SSA (>80cm en mujeres y >90cm en hombres) en el ámbito nacional, mostraron que el 83.6% de las mujeres tuvieron una circunferencia de cintura de riesgo, mientras que en los hombres fue de 63.8%.

Utilizando el criterio propuesto por la OMS, la prevalencia de la suma de sobrepeso y obesidad en mujeres, aumentó de 34.5% en 1988 a 61% en 1999 (26.5 pp, 2.4 pp/año) y a 69.3% en 2006 (8.3 pp respecto de 1999, 1.4 pp/año). Al comparar los datos de la ENSA 2000 con los de la ENSANUT 2006, en hombres mayores de 20 años de edad, la prevalencia de sobrepeso y obesidad incrementó de 59.7% en 2000 a 66.7% en 2006 (7 pp, 1.2 pp/año), (pp puntos porcentuales).

El aumento en la prevalencia de obesidad en los últimos siete años en México es alarmante, ya que ocurre en todos los grupos de edad. Es urgente aplicar estrategias y programas dirigidos a la prevención y control de la obesidad del niño, el adolescente y el adulto. (ENSANUT 2006)

MARCO TEORICO

La diabetes mellitus se define como un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia, a consecuencia de defectos en la secreción de insulina, en la acción de la insulina o ambos.

En promedio, un retraso de 4 a 7 años en diagnosticar DM2 se traduce en que el 20% de los pacientes presenta alguna evidencia de complicación microvascular o neuropatía diabética al momento del diagnóstico. (Rodríguez 2006)

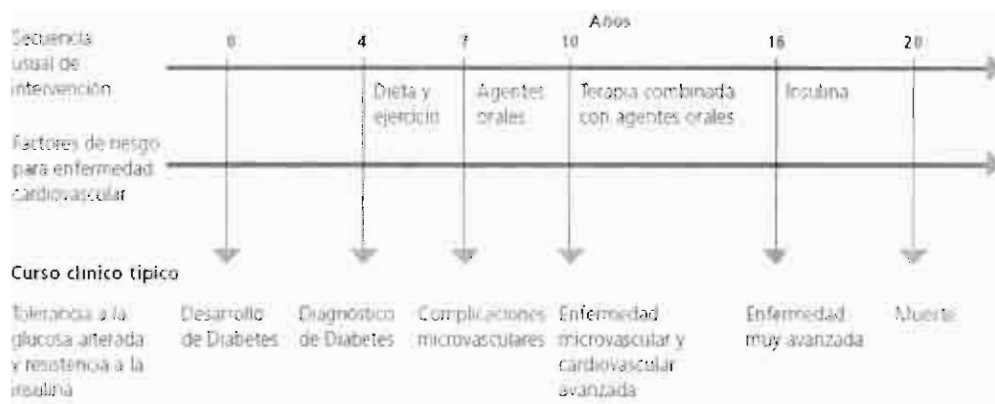


Figura 6: Curso clínico típico de la DM2, incluyendo la progresión de la glucemia, el desarrollo de complicaciones y la secuencia usual de intervenciones. Nathan D.M. 2002.

En la etapa inicial de la enfermedad los pacientes son tratados mejorando la dieta e incrementando la actividad física, si no se logra un control glucémico adecuado (Hemoglobina glucosilada (HbA1c) <7%), entonces se les prescriben diferentes hipoglucemiantes orales (secretagogos de insulina, biguanidas, inhibidores de la α -glucosidasa, sensibilizadores de insulina, entre otros). (Heine RJ 2006, Krentz J 2005)

Fármaco(s)	Reducción % HbA1c	Principal mecanismo de acción	Beneficios	Eventos adversos y limitaciones
Metformina	1.5	Disminuye la producción de glucosa hepática	No hay ganancia de peso; económica	Molestias gastrointestinales, acidosis láctica (poco común)
Sulfonilureas	1.5	Estimula la secreción de insulina	Económicas	Hipoglucemias, algunas veces severas o de larga duración; ganancia de peso
Tiazolidinedionas	0.5-1.5	Mejora la sensibilidad a la insulina	Mejora el perfil lipídico; puede reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular	Retención de líquidos (lo que puede ocasionar falla al corazón / hinch); ganancia de peso; costosa
Inhibidores de la α -glucosidasa	0.5-0.8	Retarda la absorción de glucosa en el intestino	No hay ganancia de peso	Molestias gastrointestinales, múltiples dosis al día; costosa
Meglitinidas	1-1.5	Estimula la secreción de insulina	Acción corta; menor riesgo de hipoglucemias	Administración necesaria con los alimentos; costosa
Inhibidores de la Dipeptidilpeptidasa 4	0.5-1.0	Estimula la secreción de insulina	Bajo riesgo de hipoglucemias	Experiencia limitada; costosa

Tabla 1: Características principales de los hipoglucemiantes orales. Heine RJ 2006.

El siguiente algoritmo desarrollado por consenso para el manejo metabólico del paciente diabético tipo 2, fue presentado por la Asociación Americana de Diabetes y la Asociación Europea para el estudio de la diabetes.

Se debe reforzar el estilo de vida en cada visita, revisar la HbA1c cada 3 meses hasta que esta sea menor del 7% y después por lo menos cada 6 meses. La intervención debe cambiarse si la HbA1c \geq 7%. (Nathan 2009)

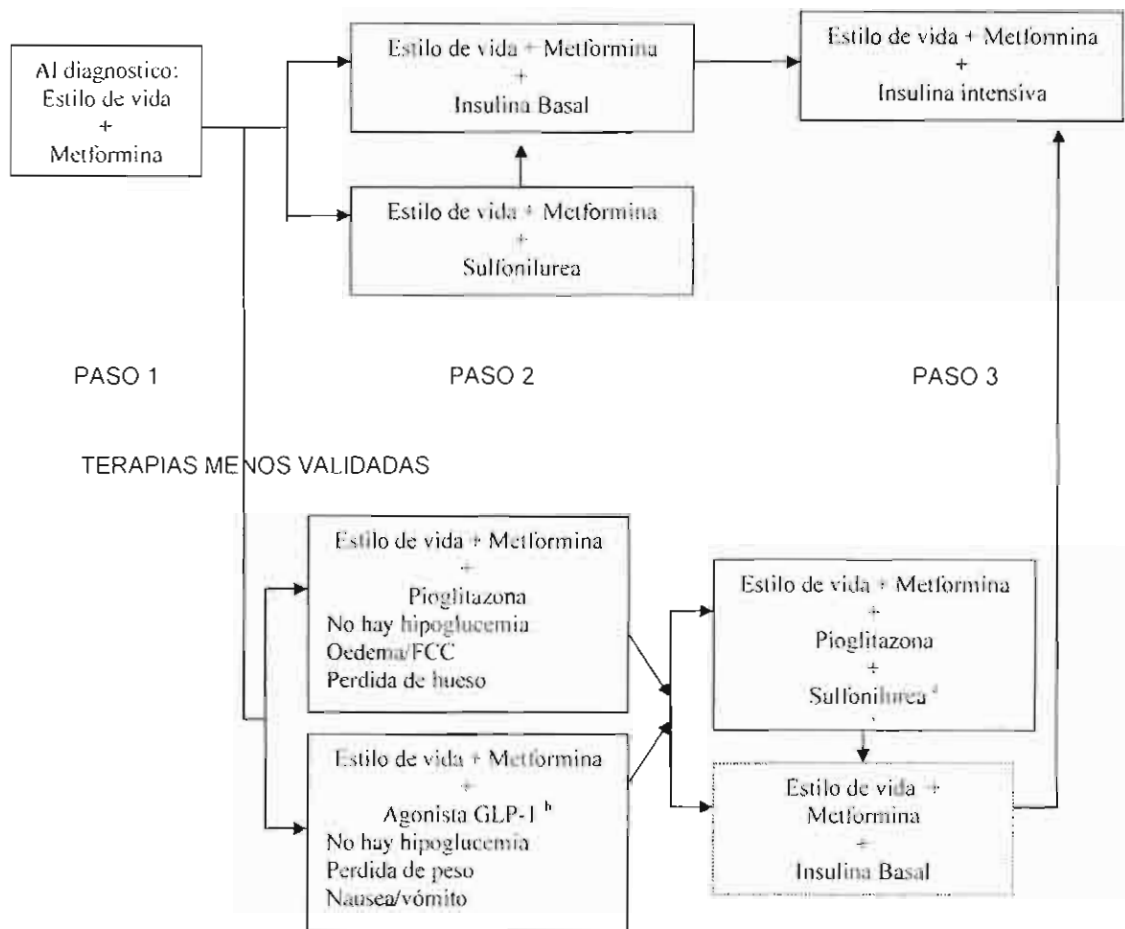


Figura 7: Algoritmo para el manejo metabólico del diabético tipo 2. ^a Sulfonilureas otra aparte de glibenclamida (glyburide) o clorpropamida ^b No hay suficiente uso clínico para ser confiable respecto a la seguridad. FCC, falla congestiva del corazón. Modificado parcialmente Nathan 2009.

El siguiente algoritmo es el sugerido por el Instituto Nacional de Salud Pública de México en el Boletín de Práctica Médica Efectiva 2006, para el manejo del paciente diabético tipo 2. (Rodríguez 2006)

USO DE METFORMINA

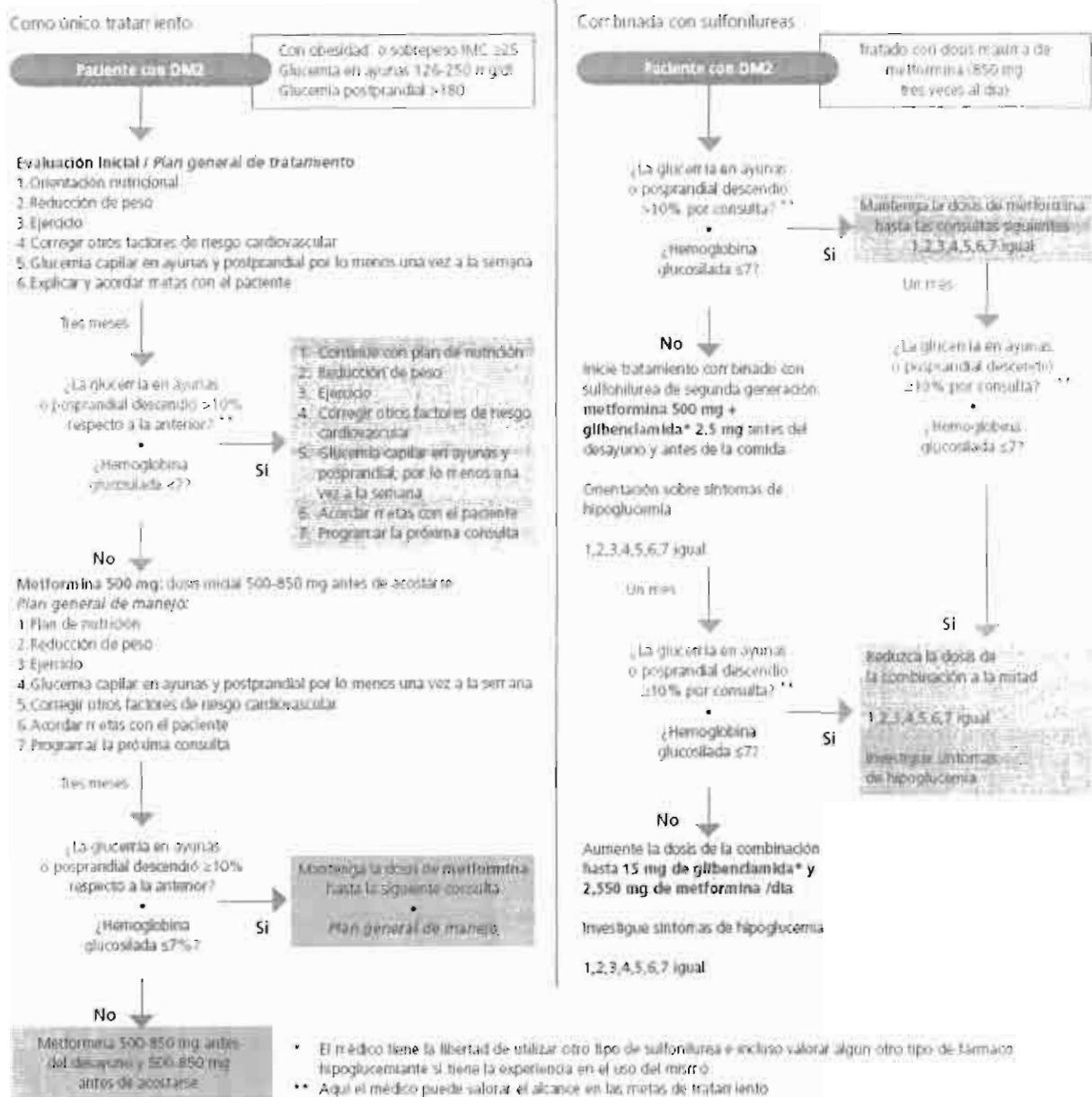


Figura 8: Metformina como único tratamiento (izquierda) y en combinación con sulfonilureas (derecha). Rodríguez 2006.

Debido a que aproximadamente el 50% de las células β del páncreas tienen un funcionamiento normal al momento de detectarse la enfermedad y siendo el deterioro de las células progresivo, la mayoría de los pacientes diabéticos tipo 2 necesitarán eventualmente terapia con insulina. (Krentz J 2005)

La figura 9 muestra el 50% del funcionamiento normal de las células β al momento del diagnóstico. Clínicamente la mayoría de los pacientes habían padecido prediabetes (deterioro en la tolerancia a la glucosa) e hiperglucemia postprandial previamente al diagnóstico clínico de diabetes. La línea punteada muestra la extrapolación de la función de las células β antes y después del diagnóstico de diabetes. (UKPDS 1998)

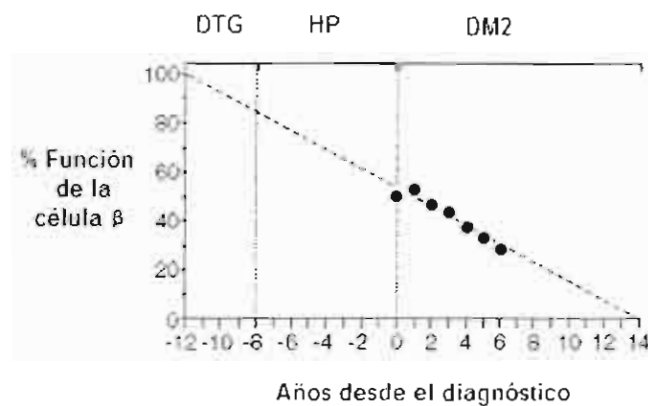


Figura 9: Declive progresivo de la función de las células β y secreción de insulina en diabéticos tipo 2. DTG (Deterioro de la Tolerancia a la Glucosa), HP (Hiperglucemia Postprandial), DM2 (Diabetes Mellitus tipo 2). Modificado parcialmente UKPDS 1998

En condiciones fisiológicas, la insulina se secreta en dos patrones: I) secreción basal continua y II) secreción postprandial (postabsorción de alimentos). Un régimen fisiológico de insulina es aquel que trata de mimetizar la secreción fisiológica de la insulina. Se calcula que la secreción total de insulina es de 18 a 32 unidades de insulina (UI) diarias en personas sanas. La secreción basal controla la producción hepática de glucosa para mantenerla en equilibrio con el consumo de glucosa del sistema nervioso y otros tejidos. La secreción postprandial de insulina estimula el consumo y almacenamiento de glucosa, e inhibe la producción hepática de glucosa. (Rodríguez 2006)

La terapia con insulina debe ser iniciada cuando dosis máximas de hipoglucemiantes orales no ofrecen un control glucémico adecuado, esto es acompañado generalmente por una gran pérdida de peso. (Hendra T.J. 2002) Los médicos deberían considerar iniciar la terapia con insulina cuando los niveles de HbA1c se aproximen al 8%. (Hirsch B. 2003)

En pacientes con DM2, la dosis de insulina se basa en las cifras de glucemia en ayunas y se considera que los pacientes que requieren dosis menores de 0.3U/kg/día, pueden ser controlados con sulfonilureas, secretagogos no sulfonilureas, biguanidas o inhibidores de alfa-glucosidasas. En pacientes con glucemia preprandial de 140-200mg/dl se recomienda iniciar la administración de insulina al acostarse, para controlar la hiperglucemia en ayunas, mientras que en los pacientes con glucemia preprandial persistente mayor a 200mg/dl es necesario cubrir las necesidades de insulina durante las 24 horas del día. En este caso, se ha demostrado la eficacia del uso de dos dosis de insulina intermedia (NPH), o de mezclas de insulina 30/70 (30% de insulina de acción rápida, 70% de insulina intermedia). (Rodríguez 2006)

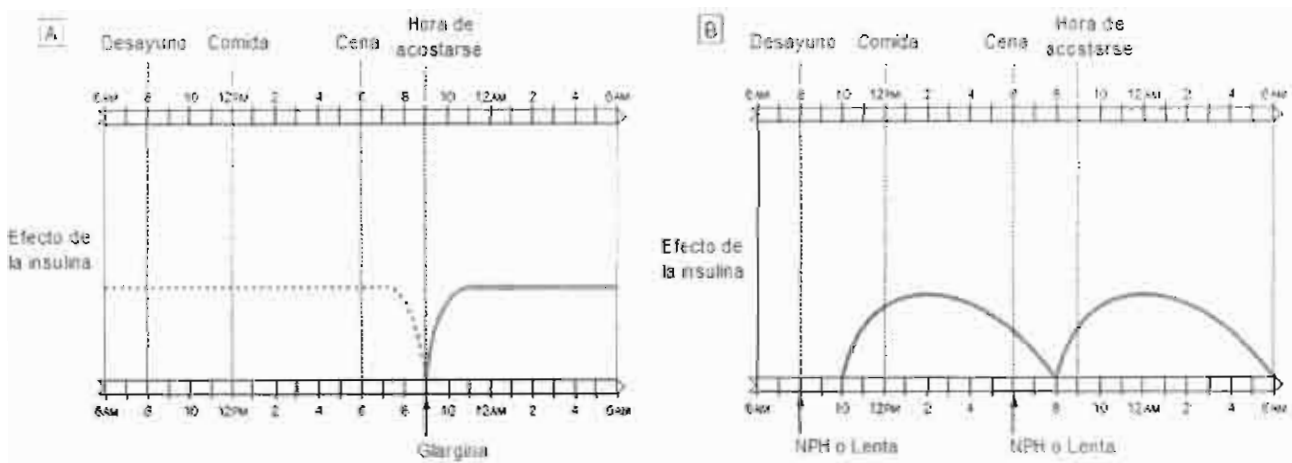


Figura 10: Ejemplos de regimenes de reemplazo de insulina no fisiológicos. A) Una vez al día insulina Glargina (análogo de acción prolongada) se libera de manera continua y sin picos durante 20 a 24h. B) Dos veces al día insulina intermedia (NPH) o lenta (insulina zinc), son comúnmente usadas como insulina basal. Las flechas indican la inyección de insulina. Modificado parcialmente Hirsch B. 2003

La insulina puede utilizarse en cualquier tipo de diabetes y en cualquier nivel de atención. En México existe una subutilización de la insulina, lo que significa que hay pacientes que son elegibles para ser atendidos con esta terapia desde el primer nivel de atención. (Rodríguez 2006)

El siguiente cuadro muestra los tipos, presentación, vía de administración, así como aparición y duración del efecto de las insulinas disponibles en México.

TIPO DE INSULINA	PRESENTACIÓN	VIA DE APLICACION	APARICION DURACION DEL EFECTO
Insulina humana R	100 U/ml	IV, SC	Inicio de acción 30 min Actividad máxima 2-4 hr Duración total 6-8 hr
Insulina lispro o aspart	100 U/ml	SC	Inicio de acción 15 minutos Duración total 5 horas
Insulina humana N	100 U/ml	SC	Inicio de acción 1-2 hr Actividad máxima 6-12 hr Duración total 18-24hr
Mezcla 30/70 (R 30%, N 70%)	30/70 U/ml	SC	Igual que insulina R o insulina N
Mezcla 25/75 (R25%,N75%)	25 U/75 U	SC	Igual que insulina lispro y N

Figura 11: Insulinas disponibles en México.
IV intravenosa, SC subcutánea. Rodríguez 2006.

Las insulinas y sus análogos difieren principalmente en el inicio y pico de acción, así como en la duración del efecto (Rolla A. 2008). El principal efecto adverso es la hipoglucemia. El aumento de peso es común conforme se alcanza el control glucémico; periodos de sobre insulinización pueden llevar a hipoglucemias, hambre y al aumento de la ingesta calórica. (Hirsch B. 2003)

Insulina*	Inicio	Pico	Duración, h
Acción rápida Lispro (Humalog) Aspart (NovoLog)	5-15 min	30-90 min	5
Acción corta Regular U100 Regular U500 (concentrado) Regular buffer (Velosulin)	30-60 min	2-3 h	5-8
Acción intermedia Insulina Iofana (NPH, Humulin N/Novolin N) Insulina Zinc (Lenta, Humulin L/Novolin L)	2-4 h	4-10 h 4-12 h	10-16 12-18
Acción prolongada Insulina zinc extendida (Ultralenta, Humulin U) Glargine (Lantus)	6-10 h 2-4 h †	10-16 h sin pico	18-24 20-24
Premezclada 70% NPH/ 30% regular (Humulin 70/30) 50% NPH/ 50% regular (Humulin 50/50) 75% NPL/ 25% lispro (Humalog Mix 75/25) 70% NP/ 30% aspart (NovoLog Mix)	30-60 min 30-60 min 5-15 min 5-15 min	dual dual dual dual	10-16 10-16 10-16 10-16
Abreviaturas: L, Lenta; NPH, neutral protamine hagedorn; NPL, insulín lispro protamín (neutral protamín lispro). * Asumiendo 0.1-0.2 U/kg por inyección. Inicio y duración varían significativamente por sitio de inyección. † Tiempo de estado constante.			

Figura 12: Insulinas actualmente disponibles en el mercado internacional. Modificado parcialmente ADA 2002

La insulina humana soluble (acción corta) tiende a agregarse en hexámeros y se absorbe lentamente en el sitio de inyección por lo que no alcanza a reducir los niveles de glucosa postprandiales en el tiempo adecuado. La insulina humana de acción intermedia NPH (Neutral Protamine Hagedorn) tiene un pico de acción variable, lo que incrementa el riesgo de hipoglucemias sobretodo en la noche. (Hirsch B. 2003)

Las insulinas premezcladas (humanas y análogas) cubren los requerimientos de insulina basal y prandial en una sola administración, reduciendo el número de inyecciones por día, con este régimen los pacientes evitan mezclar las insulinas ellos mismos reduciendo los errores de dosificación, sobretodo si se emplean plumas para su administración; sin embargo las proporciones fijas de los dos componentes imposibilita el ajuste de dosis por separado. (Rolla A. 2008)

Las insulinas premezcladas humanas son una mezcla de insulina de acción corta e intermedia en diferentes proporciones, se administran dos veces al día, generalmente 30min antes del desayuno y la cena. Este régimen requiere de un control estricto en los tiempos de administración, horarios y balance de la alimentación, de no ser así, es común caer en hipoglucemias o tener picos hiperglucémicos. Muchos de los pacientes que usan este régimen requieren de una colación a media mañana y antes de acostarse, para prevenir la hipoglucemia cuando el efecto de las dos insulinas se empalma a media mañana y en la noche. (Hirsch B. 2003, Rolla A. 2008)

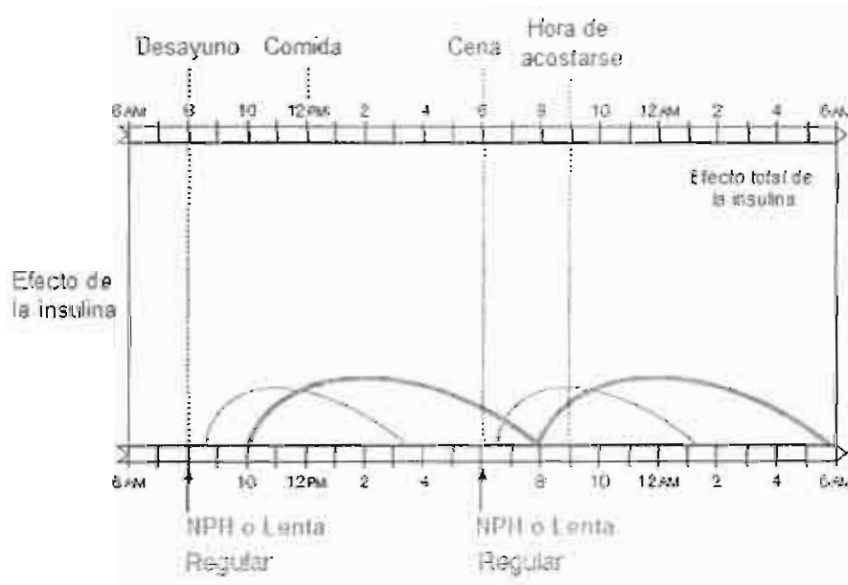
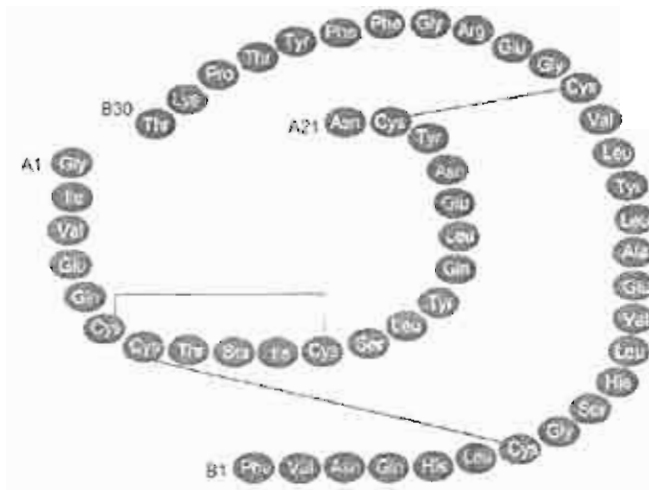


Figura 13: Ejemplo de un régimen fisiológico con insulina convencional.

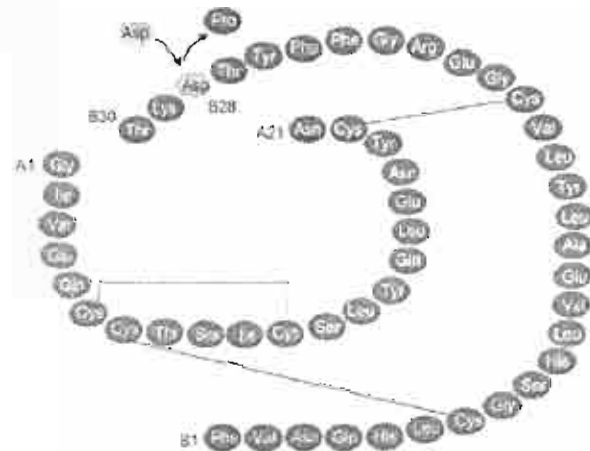
Reemplazo fisiológico de insulina con insulina de acción intermedia (NPH) o lenta (insulina zinc) e insulina de acción corta (insulina regular) en una proporción 70:30; intentando mimetizar la secreción normal de insulina. Las flechas indican la inyección de insulina. Modificado parcialmente Hirsch B. 2003

Las insulinas análogas son insulinas sintéticas, con modificaciones en la secuencia de aminoácidos lo que les confiere características farmacocinéticas diferentes. Los análogos de acción rápida tienen un pico de acción rápido y corta duración del efecto, mientras que los de acción prolongada mantienen un perfil de acción estable por largo tiempo. (Rolla A. 2008)

(a) Insulina humana



(b) Insulina Aspart



(c) Insulina Lispro

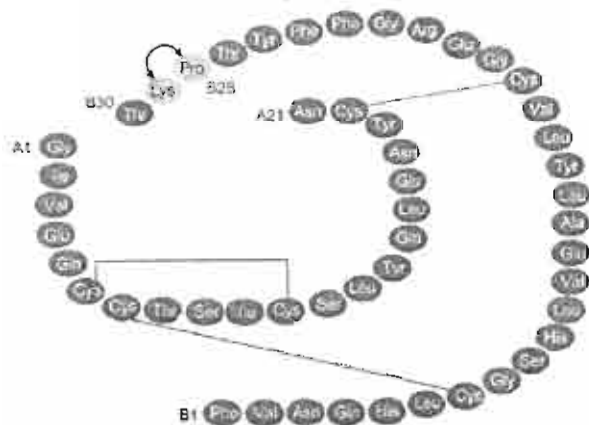


Figura 14: Estructura de la insulina humana (a) y las modificaciones realizadas a la misma para producir los análogos de insulina de acción rápida Aspart (b) y Lispro (c).

Ala = alanina; Arg = arginina; Asn = asparagina; Asp = ácido aspártico; Cys = cisteína; Gln = glutamina; Glu = ácido glutámico; Gly = glicina; His = histidina; Ile = isoleucina; Leu = leucina; Lys = lisina; Phe = fenilalanina; Pro = prolina; Ser = serina; Thr = treonina; Tyr = tirosina; Val = valina. Modificado parcialmente Nussey 2001, Rolla A. 2008

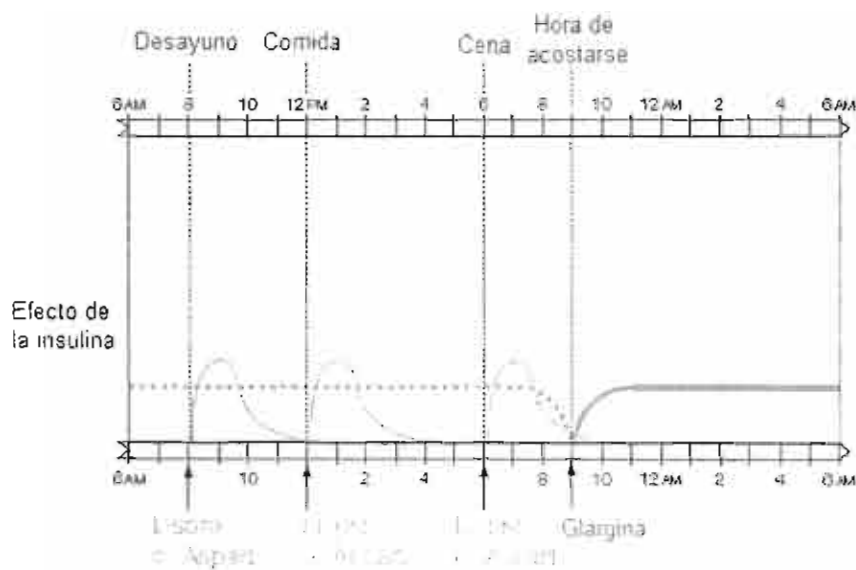


Figura 15: Régimen fisiológico empleando insulinas análogas.

Régimen de una vez al día insulina glargina (basal) junto con insulina lispro o aspart (prandial) en una proporción de 50/50; permite a los pacientes saltarse comidas o cambiar los horarios. La línea punteada indica la duración de la insulina glargina. Modificado parcialmente Hirsch B. 2003

Las insulinas premezcladas análogas consisten de una insulina soluble de acción rápida generalmente en proporción al 30% o 25% cuyo blanco es controlar la glucosa postprandial; y de una insulina cristalizada, protaminada, de acción intermedia del mismo análogo al 70% o 75% que cubre los requerimientos basales. Debido a la rápida absorción, acción y corta duración del efecto del componente soluble, el régimen con estas insulinas permite un horario más flexible. (Rolla A. 2008)

Estas insulinas pueden ser administradas en un régimen de una, dos o tres veces al día antes de los alimentos dependiendo de las necesidades del paciente; no deben ser administradas antes de acostarse porque el componente de acción rápida puede causar hipoglucemia nocturna. (Rolla A. 2008).

La tasa de absorción de las insulinas análogas permite su administración dentro de los 15min antes de los alimentos, lo que hace el tratamiento con estas insulinas mas conveniente para muchos pacientes, a comparación de las mezclas que contienen insulina regular, la cual debe ser administrada de 60min a 30min antes, lo cual es poco práctico y la mayoría de pacientes no cumple. (Rolla A. 2008).

Las insulinas premezcladas análogas han demostrado ser clínicamente efectivas y tan bien toleradas como las premezcladas humanas. (Rolla A. 2008).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El planteamiento del problema se formuló con base en una pregunta **PICO**.

PATIENT	INTERVENTION	COMPARATION	OUTCOME
diabéticos tipo 2 adultos no embarazadas	NPH	premezcladas humanas	HbA1c glucosa en ayunas glucosa postprandial
	premezcladas humanas	premezcladas análogas	episodios hipoglucémicos índice de masa corporal (IMC) y/o peso

De esta manera se plantean las preguntas de investigación en las revisiones sistemáticas, ya que permite de forma clara y específica identificar las intervenciones a estudiar

La insulina NPH se emplea como insulina basal; sola en un régimen basal, combinada con hipoglucemiantes orales o en combinación con insulina prandial en un régimen basal-prandial. Por lo que es una insulina ampliamente utilizada en diversos regimenes. (Hendra T.J. 2002, Hirsch B. 2003, Rolla A. 2008)

El régimen con insulinas premezcladas tanto humanas como análogas, por ser un régimen fisiológico, permite lograr más fácilmente niveles adecuados de glucosa con 2 administraciones al día y es recomendado usualmente cuando el régimen con insulina basal no ha sido efectivo. (Hendra T.J. 2002, Hirsch B. 2003, Rolla A. 2008)

Aunque se han realizado revisiones sistemáticas y meta-análisis sobre diferentes tratamientos y regimenes con insulina, no se han enfocado a evaluar específicamente las diferencias en la efectividad y seguridad entre regimenes que empleen insulina NPH, premezcladas humanas y premezcladas análogas. (Goudswaard AN. 2008, Rehan Q. 2008, Siebenhofer A. 2008)

Por lo anterior, es importante conocer cual de estas insulinas empleadas en distintos regimenes de tratamiento para el diabético tipo 2, ofrece un mejor control glucémico mediante la reducción de los valores de HbA1c, glucosa en ayunas y postprandial; así como una menor proporción de episodios hipoglucémicos y una menor ganancia de IMC y/o peso.

HIPÓTESIS

Los regímenes con insulina NPH, premezcladas humanas y premezcladas análogas ofrecen similar reducción en los niveles de HbA1c y en el número de episodios hipoglucémicos severos sin embargo difieren en el control postprandial y en ayunas; así como en el número de episodios hipoglucémicos sintomáticos y nocturnos.

OBJETIVO

General:

Realizar una revisión sistemática de la literatura sobre la terapia con insulina NPH, insulina premezclada humana e insulina premezclada análoga en el tratamiento del paciente diabético tipo 2.

Específicos:

1. Evaluar el control glucémico mediante el cambio en los valores de HbA1c al inicio y término del tratamiento, la reducción de la glucosa en ayunas y postprandial.
2. Obtener la proporción de pacientes que logren una HbA1c <7% por grupo de tratamiento.
3. Evaluar la seguridad del tratamiento mediante el número de episodios hipoglucémicos (menores, mayores y nocturnos).
4. Evaluar el cambio en el IMC y/o peso al inicio y término del tratamiento.

METODOLOGÍA

CRITERIOS PARA LA SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS

Tipos de estudios

Ensayos controlados aleatorizados, publicados y no publicados, sin restricción en la duración del estudio o número de pacientes.

Tipos de participantes

Diabéticos tipo 2, adultos, hombres y mujeres no embarazadas ni en estado de lactancia, administración subcutánea de la insulina con jeringa o pluma.

Tipos de intervención

1. Terapia con insulina NPH en comparación con insulina premezclada humana.
2. Terapia con insulina premezclada humana en comparación con insulina premezclada análoga.
3. Terapia con insulina premezclada análoga en comparación con insulina NPH.

Para las tres intervenciones sin importar que el régimen sea monoterapia o terapia combinada con hipoglucemiantes orales únicos o múltiples.

Tipos de medidas de resultados

1. Control glucémico (HbA1c, glucemia en ayunas y postprandial)
2. Efectos adversos (proporción y/o número de episodios hipoglucémicos menores, mayores y nocturnos, aumento del IMC y/o peso)

MOMENTO DE LA EVALUACIÓN

A corto plazo: 2 a 6 meses.

Período intermedio: mayor de 6 a 12 meses.

A largo plazo: más de 12 meses.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó la búsqueda de los ensayos publicados en 3 bases de datos electrónicas, revisar en el anexo las estrategias específicas para cada base:

PUBMED 1991-2008 (*tabla 1*), EMBASE 1988-2008 (*tabla 2*), The Cochrane Central Register of Controlled Trials (*tabla 3*).

Para los ensayos no publicados se realizó la búsqueda en 3 páginas electrónicas:

www.clinicaltrials.gov (*tabla 4*), novonordisk-trials.com (*tabla 5*) y www.controlled-trials.com (*tabla 6*).

También se revisaron las referencias de los ensayos publicados que fueron incluidos en esta revisión, para ubicar posibles ensayos relacionados de interés.

La búsqueda se basó en ensayos clínicos aleatorizados y revisiones, realizados en humanos, ambos sexos, adultos y redactados en idioma inglés.

MÉTODOS DE LA REVISIÓN

Los ensayos identificados se ingresaron en el Review Manager 5. Se examinaron títulos y resúmenes de los registros obtenidos mediante las estrategias de búsqueda y se recuperaron los artículos completos para su evaluación si la información proporcionada sugería que cumplían con los criterios para la evaluación de los estudios, mencionados anteriormente.

En caso de que la información proporcionada en el resumen no fuera suficiente, se recuperó el ensayo completo para su aclaración.

Cuando existió duda sobre la inclusión/exclusión de algún ensayo se discutió entre los miembros del comité tutorial.

Se contacto a los autores en caso de requerir datos indispensables para el cálculo de resultados.

OBTENCIÓN DE DATOS

Se realizó una hoja de recolección de datos de los ensayos incluidos, que consistió de:

1. Estudio: autor principal, año.
2. Método: diseño, duración, asignación al azar (y método), cegamiento, análisis de intención a tratar, ocultamiento de la asignación (y método).
3. Intervención(es): intervención(es) (dosis, momento de la administración), comparación de intervención(es) (dosis, momento de la administración), objetivos de niveles de glucosa a los cuales se titularon las dosis de insulina.
4. Pacientes: país, sitio, criterios de inclusión y exclusión, número de pacientes aleatorizados, número de pacientes en los grupos de comparación, retiros/pérdidas durante el seguimiento, número de pacientes por grupo analizados, edad, sexo, duración de la diabetes, HbA1c inicial, IMC inicial.
5. Resultados: glucemia y efectos adversos.
6. Notas: calidad del estudio y financiamiento.

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS ENSAYOS

La evaluación de la calidad de los estudios se realizó con base en la metodología presentada en el manual de revisores Cochrane (Higgins J 2009) para la evaluación del riesgo de sesgos.

Se evaluaron los siguientes factores (puntuación de 0 a 5 máxima):

Reducción del sesgo de selección:

1. ¿Fue la secuencia de la asignación generada adecuadamente?
2. ¿Fue la asignación ocultada adecuadamente?

Reducción del sesgo de ejecución:

1. ¿Se previno el conocimiento de la intervención asignada adecuadamente?

Reducción del sesgo de deserción:

1. ¿Fueron los datos incompletos de los resultados tratados adecuadamente?

Reducción del riesgo de otros sesgos:

1. ¿Estaba el estudio aparentemente libre de otros problemas que lo pudieran poner en un alto riesgo de sesgo?

ANALISIS DE DATOS

Los datos disponibles se incluyeron en un meta-análisis si fueron lo suficientemente similares y de la calidad necesaria; se utilizó el programa Review Manager 5. Para los datos continuos (HbA1c, glucosa en ayunas y postprandial, IMC y/o peso) los resultados se expresan como diferencia de medias ponderada con IC del 95%, empleando el modelo de efectos aleatorios. Para los datos dicotómicos (episodios hipoglucémicos) como riesgo relativo con IC del 95% (Rosenthal 1994; Mulrow 1997; Lau 1997). Para los casos en que los estudios no proporcionaron cambios en los valores de HbA1c y/o peso con respecto a los iniciales, se calcularon estos datos a partir de los valores iniciales y finales. Cuando en los artículos o ensayos no se proporcionaron desviaciones estándar (DE) de las diferencias promedio para el resultado de HbA1c y/o peso se obtuvieron estos datos calculando un coeficiente general de correlación que se derivó de los resultados del valor inicial, final y cambio, para HbA1c y/o peso en los estudios que presentaron las correspondientes DE. Las diferencias subyacentes de los resultados de los estudios (heterogeneidad estadística) se evaluaron mediante la prueba de Tau², Chi² (p < 0.05 se considera significativo en ambos casos), además de la

prueba de I^2 (heterogeneidad <50% se considera moderada). (Higgins 2009)

Cuando se encontró heterogeneidad significativa estadística, se consideró poco razonable presuponer un efecto "verdadero" subyacente de los datos que fuera constante a través de las diferentes poblaciones, que requiriera un modelo de efectos aleatorios para combinar los datos. (Higgins 2009)

Para cada estudio, se extrajeron los cambios promedio con respecto al valor inicial y las DE del resultado de HbA1c y/o peso, si fueron reportadas. En caso contrario, se calcularon puntuaciones promedio de cambios de HbA1c y/o peso mediante la resta de los valores iniciales a los valores de finales. Se imputaron las DE del cambio a partir del cálculo de un coeficiente de correlación. Fueron empleadas las DE al inicio y cambio del estudio Yki-Jarvinen 1992, ya que fue el único que proporcionó dichos datos, la DE final fue sustituida por la inicial siendo razonable asumir que la intervención no afectó la variabilidad de la respuesta a medir.

Fórmula 1: *Cálculo del Coeficiente de correlación.*

$$\text{corr} = \frac{DE_{\text{inicial}}^2 + DE_{\text{final}}^2 - DE_{\text{cambio}}^2}{2 * DE_{\text{inicial}} * DE_{\text{final}}}$$

corr: coeficiente de correlación

DE: desviación estandar

Siendo, $\text{corr} \geq 0.5$ en ambos grupos de comparación, se obtuvo un promedio y se sustituyó en la siguiente fórmula para la imputación del cambio de DE.

Fórmula 2: *Imputar la DE del cambio desde el inicio empleando el coeficiente de correlación.*

$$DE_{\text{cambio}} = \sqrt{DE_{\text{inicial}}^2 + DE_{\text{final}}^2 - (2 * \text{corr} * DE_{\text{inicial}} * DE_{\text{final}})}$$

Se realizó la imputación para ambos grupos de comparación.

Fueron utilizados valores de intervalos de confianza y valores de t para obtener las desviaciones estándares cuando estas no fueron informadas. Cuando el estimador del efecto fue la diferencia de medias, se tomaron valores de intervalos de confianza, valores de t y p; para el cálculo del error estándar y desviación estándar de la diferencia de medias cuando estos dos últimos no fueron reportados.

En los ensayos en los cuales el estimador del efecto se presentó únicamente como diferencia de medias y su error estándar o intervalo de confianza; el meta-análisis se realizó empleando el método del inverso de la varianza. En este método el peso dado a cada estudio resulta ser el inverso de la varianza del efecto estimado (uno sobre el cuadrado de su error estándar). Por lo que a estudios grandes, los cuales tienen errores estándares pequeños, se les asigna más peso que a estudios pequeños, los cuales tienen errores estándares más grandes. Esta elección de peso minimiza la imprecisión del fondo del efecto estimado. (Higgins J. 2009)

Los análisis de sensibilidad se efectuaron para conocer la influencia de los estudios no publicados, estudios pequeños, grandes, estudios de diseño cruzado, estudios que incluyeran pacientes diabéticos tipo 1 o cuyo régimen de tratamiento fuera diferente al grupo en el cual se combinó; sobre el tamaño del efecto. (Higgins J. 2009, Ruíz M. 2004)



RESULTADOS

DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS

ESTUDIOS IDENTIFICADOS

Se localizaron 946 citas mediante las estrategias de búsqueda en PUBMED, de las cuales quedaron solo 86 tras excluirlas por título y resumen, después de revisar el texto completo de los artículos potenciales, 12 fueron incluidos.

La búsqueda en EMBASE arrojó 316 citas, de las cuales ningún artículo fue incluido, debido a que fueron artículos previamente localizados en PUBMED.

La base The Cochrane Central Register of Controlled Trials, ubicó 145 artículos de los cuales solo 1 fue incluido

La búsqueda en la base de datos de ensayos no publicados de la página www.clinicaltrials.gov, localizó 426 citas, de las cuales se incluyeron 2 ensayos y 1 artículo publicado.

La base de la página www.novonordisk-trials.com ubicó 74 ensayos y la de www.controlled-trials.com localizó 102. Ningún ensayo localizado en estas dos bases fue incluido.

Fueron incluidos 2 estudios localizados mediante la búsqueda de referencias cruzadas.

Revisar el diagrama de flujo de la búsqueda de estudios (*figura 1*) en el anexo.

ESTUDIOS EXCLUIDOS

En la tabla de estudios excluidos (*anexo*), se muestran los estudios y/o ensayos cuyos resúmenes cumplían con los criterios de inclusión, pero después de revisar el texto completo fueron excluidos. Las principales

razones fueron: insulina premezclada vs insulina mezclada por el paciente (n=5), estudio de cohortes y subcohortes (n=5) y estudio observacional (n=5).

ESTUDIOS INCLUIDOS

Se incluyeron 16 ensayos, de los cuales 2 (Boehm 2004 y Yki-Jarvinen 1992) fueron localizados mediante la búsqueda de referencias cruzadas, también se incluyeron 2 ensayos no publicados. Todos los ensayos se encontraron en idioma inglés. Ensayos patrocinados por la industria farmacéutica (n=14), los 2 ensayos no publicados también fueron patrocinados por la industria.

ESTUDIOS Y PARTICIPANTES

En total, 18 estudios fueron elegidos, 2 de los cuales fueron ensayos no publicados; 14 fueron de diseño paralelo y solo 4 fueron cruzados (Gao 2008, McNally 2007, Roach, Trautmann 1999 y Roach, Yue 1999). La duración promedio de los estudios fue de 6.5 meses, rango (3-24 meses), con un promedio de 147 participantes por estudio, rango (16-480 participantes), edad promedio de los participantes 60 años (IC95%: 58.2-61.8 años) y duración promedio de la enfermedad 11.6 años (IC95%: 10.2-13.1 años).

MEDIDAS DE RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS

Hemoglobina Glucosilada

El cambio en los valores de HbA1c desde el inicio fue informado por 4 estudios (Kilo 2003, Yki-Jarvinen 1992, BIASP1536 2004 y Gao 2008). El reporte de valores pre y post tratamiento de HbA1c fue presentado por 8 estudios (Davies 2007, Olsson 2002, Goudswaard 2004, Wolffenbuttel 1996, Stehouwer 2003, Clements 2008, Abrahamian 2005 y Yamada 2007). Solo 4 estudios reportaron resultados como diferencia de medias (NCT00476437 2008, Boehm 2002, Boehm 2004 y Mc Nally 2007) y 1

como diferencia de medias del cambio desde el valor inicial (BIASP1536 2004). Los estudios Roach, Trautmann 1999 y Roach, Yue 1999 reportaron únicamente los valores post tratamiento. Mc Nally 2007 y Gao 2008 también reportaron estos datos.

Únicamente un estudio (Stehouwer 2003), informó sobre el porcentaje de pacientes que lograron un control glucémico adecuado ($HbA1c \leq 7.0 \%$), al término del tratamiento.

Glucosa en Ayunas

Solo 7 estudios ofrecieron información respecto a los niveles de glucosa en ayunas.

El cambio en los valores de glucosa en ayunas desde el inicio fue proporcionado únicamente por 2 estudios (Kilo 2003 y BIASP1536 2004). Los niveles de glucosa en ayunas pre y post tratamiento fueron reportados por 2 estudios (Wolffenbuttel 1996 y Yamada 2007). Los estudios NCT00476437 2008 y Boehm 2002 reportaron esta información como diferencia de medias y el estudio Roach, Trautmann 1999, proporcionó los valores de glucosa en ayunas de un perfil glucémico de 8 puntos. Debido a la heterogeneidad en la obtención y presentación de resultados fue imposible su combinación en un meta-análisis.

Glucosa postprandial

De los 8 estudios que presentaron información sobre la glucosa post prandial, 3 de ellos la presentaron como diferencia de medias (Clements 2008, NCT00476437 2008 y Boehm 2002), 2 estudios presentaron incremento prandial (Abrahamian 2005 y BIASP1536 2004), 2 mas presentaron datos del perfil glucémico de 8 puntos como: glucosa 2h postprandial (Roach, Yue 1999) y excursión de glucosa (Roach, Trautmann 1999), por último, 1 estudio obtuvo la excursión de glucosa 2h postprandial de 1 solo punto (Gao 2008). Dada la heterogeneidad en la presentación de los resultados no fue posible su combinación en un meta-análisis.

Peso

La información respecto al peso fue proporcionada por 8 estudios; de los cuales 6 presentaron los resultados como el cambio de peso desde el inicio (Kilo 2003, Davies 2007, Olsson 2002, Goudswaard 2004, Yki-Jarvinen 1992 y Boehm 2004); los otros 2 estudios proporcionaron los datos pre y post tratamiento (Wolffenbuttel 1996 y Stehouwer 2003). Datos del IMC fueron proporcionados por 2 estudios mas; Yamada 2007 presentó los valores pre y post tratamiento, mientras que Boehm 2002 presentó diferencia de medias.

Los estudios: Abrahamian 2005, Clements 2008, Roach, Trautmann 1999 y Roach, Yue 1999; no fueron incluidos en ningún meta-análisis; debido a la heterogeneidad presente entre estos y los regimenes de tratamiento de los demás estudios.

CALIDAD METODOLÓGICA

Se asignaron las puntuaciones de la calidad metodológica de los estudios incluidos (rango de la escala 0min a 5max). Se enumeran en las tablas de características de los estudios incluidos (*anexo*). Para determinar una puntuación de calidad se utilizó solamente la información proporcionada en los estudios. La calidad promedio de los estudios fue de 2.8 con un IC del 95% de 2.35 a 3.42.

El cálculo de poder estadístico fue informado por 6 estudios (Abrahamian 2005, Boehm 2002, Clements 2008, Davies 2007, Gao 2008 y Goudswaard 2004).

De los 4 estudios cruzados (Gao 2008, McNally 2007, Roach, Trautmann 1999 y Roach, Yue 1999) ninguno informó acerca del periodo de lavado.

Todos los estudios describieron los criterios de inclusión.



Figura 16: Gráfica de calidad metodológica

	¿Generación adecuada de la asignación?	¿Ocultamiento de la asignación?	¿Cegamiento?	¿Tratamiento de los datos incompletos de los resultados?	¿Libre de otros sesgos?
Abrahamian 2005	?	-	+	+	+
BIASP1536 2004	?	-	+	+	+
Boehm 2004	-	-	+	+	+
Boehm 2002	?	-	+	+	+
Clements 2008	+	+	+	+	+
Davies 2007	+	-	+	+	-
Gao 2006	-	-	+	+	?
Goudswaard 2004	+	+	+	?	-
Kilo 2003	?	-	+	+	+
McNally 2007	+	+	+	+	+
NCT00476437 2008	-	-	+	+	+
Olsson 2002	?	-	+	?	?
Roach, Trautmann 1999	?	-	+	+	?
Roach, Yue 1999	?	-	+	+	+
Stehouwer 2003	+	+	+	?	+
Wolffenbuttel 1996	?	-	?	+	+
Yamada 2007	+	-	+	?	+
Yli-Jarvinen 1992	?	-	?	+	?

Figura 17: Resumen de la calidad metodológica

ASIGNACIÓN AL AZAR

Los métodos empleados en la aleatorización de los estudios fue considerada como adecuada en 8 estudios (44.4%), no adecuada en 2 estudios (11.1%) y el método empleado no fue establecido en 8 estudios mas (44.4%).

CEGAMIENTO

Los estudios tuvieron en su mayoría un diseño abierto (n=15, 83.3%), solo un estudio empleó un diseño doble ciego (McNally 2007); mientras que los estudios Wolffenbuttel 1996 y Yki-Jarvinen 1992 no informaron el diseño utilizado.

Solo un estudio (Clements 2008) informó sobre el cegamiento a los asesores de resultados.

ABANDONOS Y PERDIDAS DE SEGUIMIENTO

El 77.7% de los estudios (n=14) informó adecuadamente del abandono o perdida de seguimiento de los participantes. De este, el 66.6% (n=12) reportó del 80 al 100% del término del estudio por parte de sus participantes y del 60 al 79% de término por 2 estudios (11.1%). Los 4 estudios restantes (22.2%) no informaron adecuadamente sobre el abandono o la perdida de seguimiento de los participantes.

ANALISIS DE INTENCIÓN A TRATAR

El 55.5% de los estudios (n=10) empleó un análisis de intención a tratar; mientras que el 44.4% (n=8) no lo utilizó.

META-ANÁLISIS

1. Control Glucémico (HbA1c%)

Insulina NPH administrada 1 vez al día mas Hipoglucemiantes Orales (HO) vs Insulina humana premezclada 70/30 2 veces al día.

Resultado 1.1 Cambio de HbA1c (%)

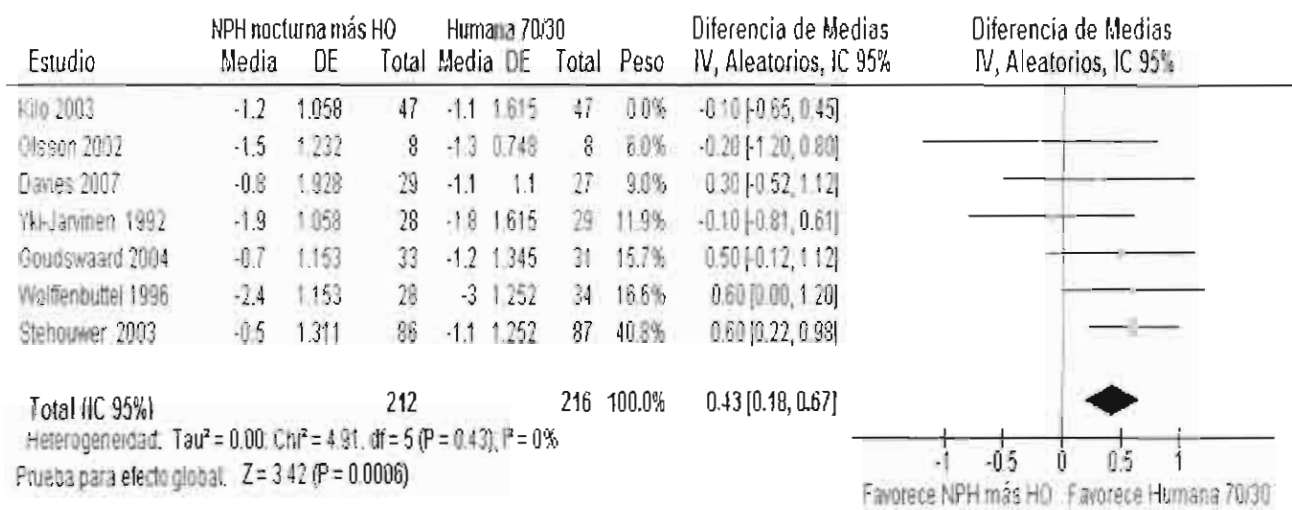
Se incluyeron 6 estudios todos de diseño paralelo, en los cuales se comparaban el cambio de HbA1c desde el inicio en el tratamiento con insulina NPH administrada 1 vez al día antes de acostarse mas hipoglucemiantes orales (metformina o sulfonilureas) vs el tratamiento con insulina humana premezclada 70/30 administrada 2 veces al día como monoterapia.

El tratamiento con insulina humana 70/30 se asoció a una disminución promedio ponderada significativa (diferencia de medias de 0.43% con un IC95% de 0.18% a 0.67%, $p=0.0006$). La heterogeneidad no fue significativa $Tau^2 = 0.00$; $Chi^2 = 4.91$, ($p = 0.43$); $I^2 = 0\%$.

El estudio Kilo 2003 fue excluido del meta-análisis, debido a que la administración de insulina humana 70/30 era 1 vez al día y no proporcionaron datos de la DE del cambio, ni datos iniciales ni finales para poder imputarlos, este estudio favorecía al tratamiento con NPH más HO. La eliminación de 1 estudio pequeño (Olsson 2002) no afectó significativamente la dirección y magnitud del efecto (0.47%, IC95%: 0.21 a 0.72, $p = 0.0003$).

Comparación 1: Insulina NPH más HO vs Insulina humana premezclada 70/30

Resultado: 1.1 Cambio de HbA1c (%)



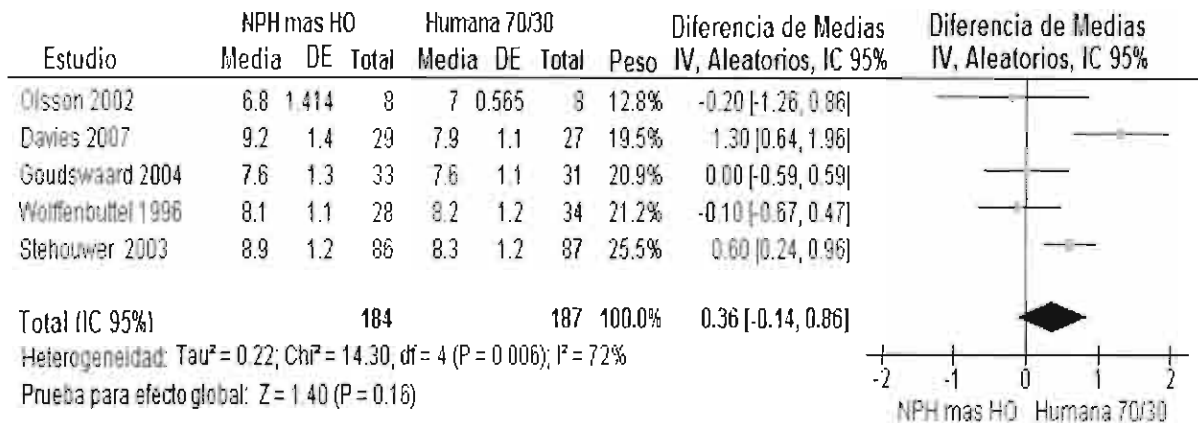
Resultado 1.4 HbA1c (%) final

Fueron incluidos 5 estudios, en los cuales se comparó los valores de HbA1c al final del tratamiento, 2 estudios fueron excluidos (Kilo 2003 y Yki-Jarvinen 1992), ya que no proporcionaban dichos datos.

El tratamiento con insulina humana 70/30 se asoció a una disminución promedio ponderada no significativa (diferencia de medias de 0.36%; IC95%: -0.14, 0.86; $p = 0.16$), con un nivel de heterogeneidad significativa y elevada: $Tau^2 = 0.22$; $Chi^2 = 14.30$, ($p = 0.006$); $I^2 = 72\%$.

Comparación 1: Insulina NPH mas HO vs Insulina humana premezclada 70/30

Resultado: 1.4 HbA1c final (%)



Análisis por subgrupos, cambio de HbA1c (%)

Resultado 1.5.1 NPH nocturna mas metformina vs Hum70/30 mas metformina

Se combinaron 2 estudios que comparaban la administración de NPH nocturna mas metformina vs insulina humana 70/30, 2 veces al día (Davies 2007) y 1 vez (Kilo 2003) mas metformina. Se asoció a una disminución promedio ponderada no significativa (diferencia de medias 0.03%; IC95%: -0.43, 0.48; $p = 0.91$). La heterogeneidad no fue significativa.

Resultado 1.5.2 NPH nocturna mas sulfonilureas vs Humana 70/30

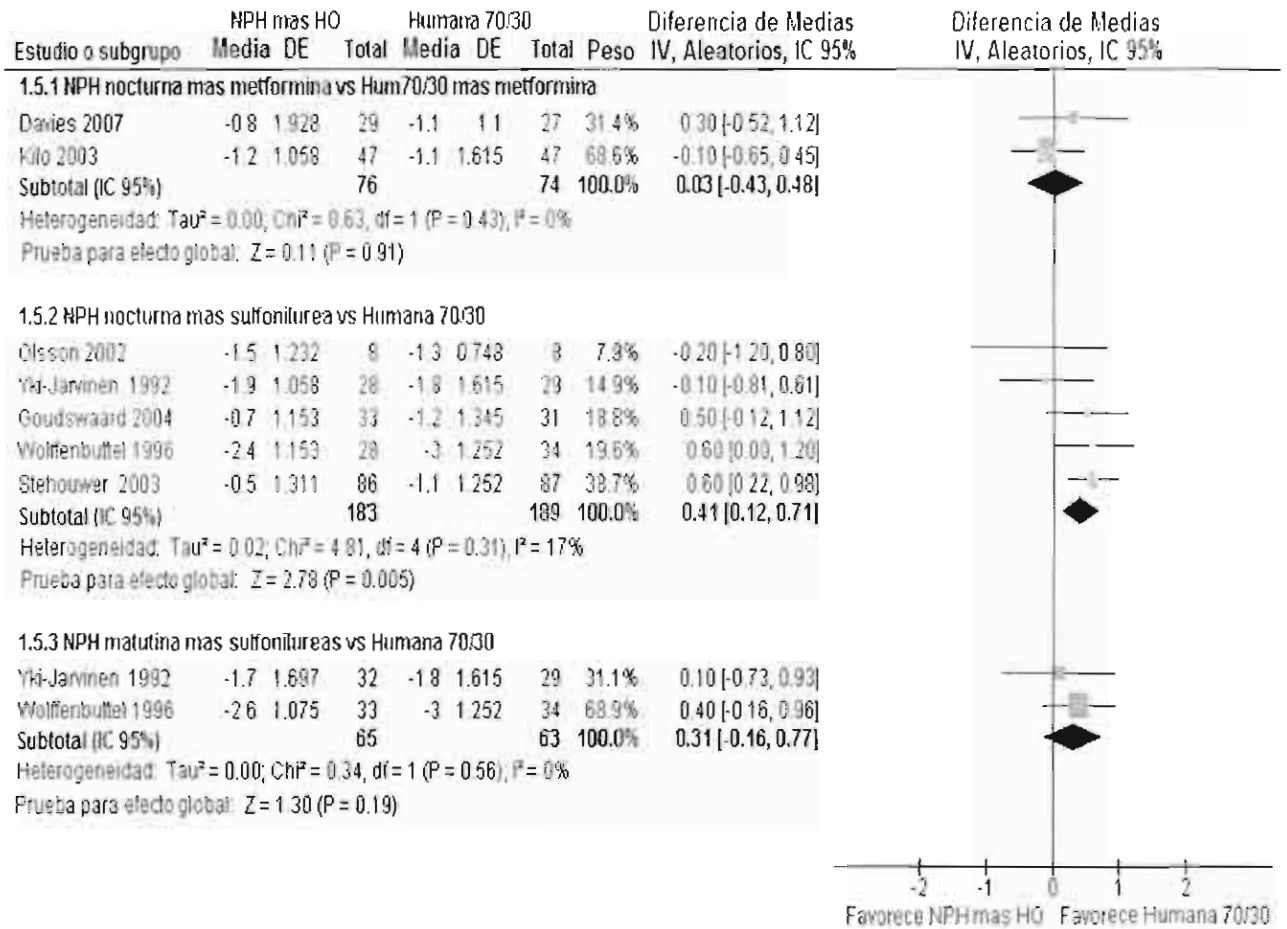
Fueron 5 estudios incluidos en el análisis, los cuales se asociaron a una disminución promedio ponderada significativa (diferencia de medias 0.41%; IC95%: 0.12, 0.71; $p = 0.005$). Al eliminar 1 estudio pequeño (Olsson 2002) no se alteró significativamente la magnitud ni dirección del efecto (diferencia de medias 0.48%; IC95%: 0.21, 0.75; $p = 0.0006$). La heterogeneidad fue baja y no significativa en ambos casos.

Resultado 1.5.3 NPH matutina mas sulfonilureas vs Humana 70/30

Los 2 estudios que fueron incluidos en el análisis mostraron una disminución promedio ponderada no significativa (diferencia de medias 0.31%; IC95%: -0.16, 0.77; $p = 0.19$). La heterogeneidad no fue significativa.

Comparación 1: Insulina NPH mas HO vs Insulina humana premezclada 70/30

Resultado: 1.5 Cambio de HbA1c (%) por subgrupos.



Insulinas análogas premezcladas vs Insulinas humanas premezcladas.

Análisis por subgrupos

Resultado 2.1.1 BIAsp30 vs BHI30

Se incluyeron en el análisis 2 estudios paralelos y 1 cruzado (McNally 2007), en los cuales se comparaba el régimen de 2 veces al día de insulina análoga BIAsp30 vs la insulina humana BHI30, ambas como monoterapia.

La diferencia de medias ponderadas fue de: 0.01; IC95% -0.16, 0.19; $p = 0.87$, de la insulina BIAsp30 con respecto a la BHI30. La heterogeneidad no fue significativa.

Al eliminar el estudio cruzado para evaluar la influencia de este sobre el análisis, cambio la dirección y magnitud del efecto, obteniéndose una diferencia de medias de -0.10; IC95% -0.43, 0.23; $p = 0.56$, no hubo presencia de heterogeneidad: $Tau^2 = 0.00$; $Chi^2 = 0.14$, $p = 0.71$; $I^2 = 0\%$

El ensayo no publicado (BIASP1536 2004) no fue incluido en el análisis, debido a que los datos proporcionados correspondían a la diferencia de medias del cambio desde el inicio por lo que difería de los demás estudios, además de reportar los datos de los pacientes diabéticos tipo 1 y 2 juntos.

Resultado 2.1.2 Análoga premezclada 50/50 vs BHI50

De los 3 estudios incluidos; Gao 2008 fue de diseño cruzado, Yamada 2007 fue paralelo y NCT00476437 2008 fue un ensayo no publicado. Estos estudios comparaban el régimen de 2 veces al día de insulina análoga premezclada 50/50 vs la insulina BHI50.

La diferencia de medias ponderada fue de -0.04; IC95% -0.08, -0.00; $p = 0.05$, de las insulinas análogas vs la insulina BHI50. La heterogeneidad no fue significativa: $Tau^2 = 0.00$; $Chi^2 = 1.02$, $p = 0.60$; $I^2 = 0\%$

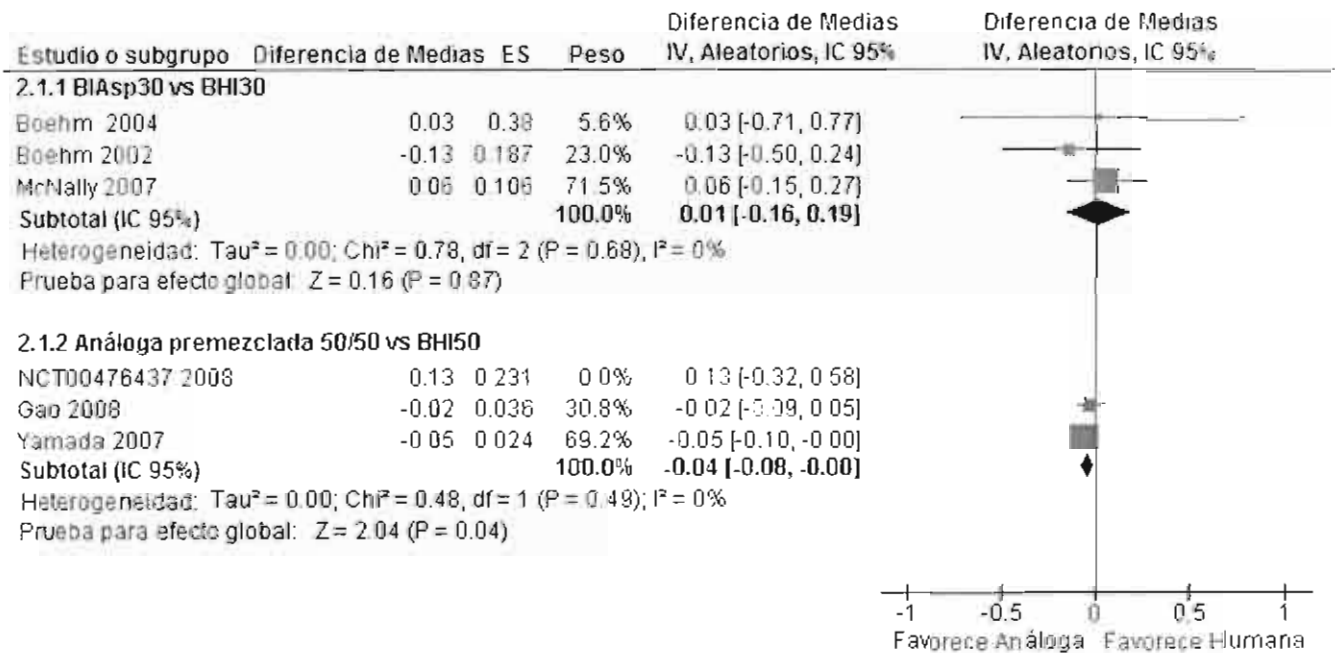
Al eliminar el ensayo no publicado, no hubo cambios en la diferencia de medias ni en el IC95%, sin embargo presentó diferencia significativa, $p =$

0.04, en el efecto total entre los tratamientos. No hubo presencia de heterogeneidad.

Después de incorporar el ensayo no publicado al análisis y eliminar el estudio cruzado, se obtuvo una diferencia de medias de -0.05; IC95% -0.09, -0.00; $p = 0.04$, la heterogeneidad tampoco fue significativa: $Tau^2 = 0.00$; $Chi^2 = 0.60$, $p = 0.44$; $I^2 = 0\%$

Comparación 2. Análogas premezcladas vs Humanas premezcladas por subgrupos

Resultado: 2.1 HbA1c (%)



2. Peso (Kg)

Insulina NPH administrada 1 vez al día mas Hipoglucemiantes Orales (HO) vs Insulina humana premezclada 70/30 2 veces al día.

Resultado 1.2 Cambio de peso (Kg)

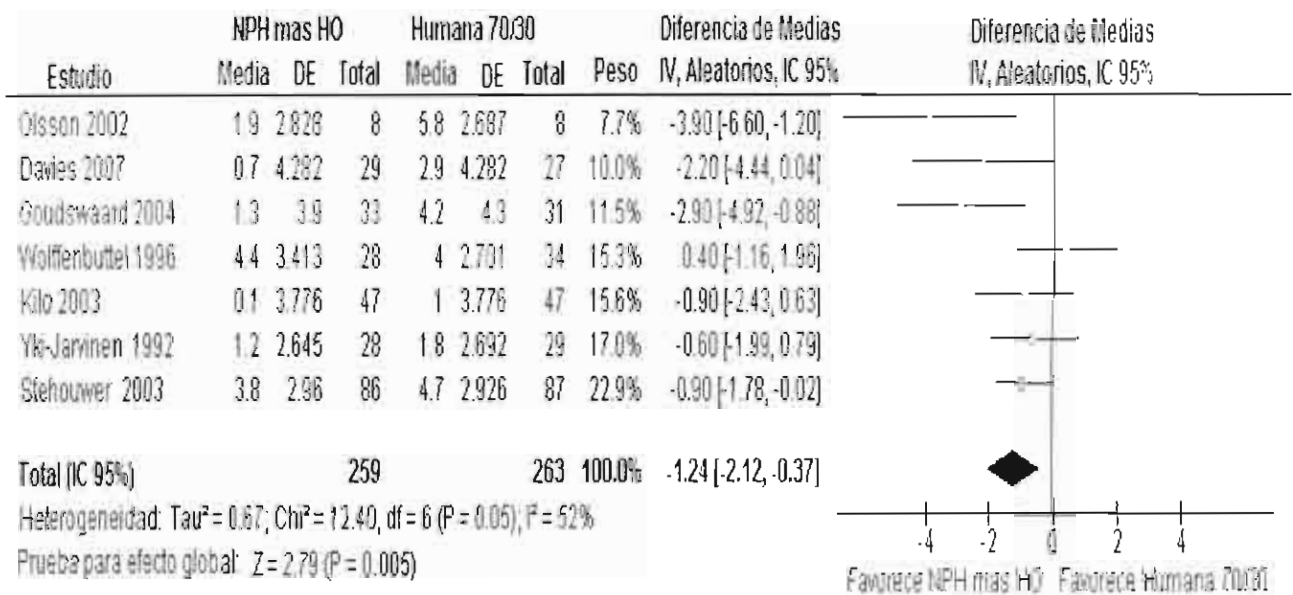
Fueron incluidos 7 estudios en la comparación de NPH nocturna administrada 1 vez al día mas HO (metformina o sulfonilureas) vs administración de insulina humana 70/30.

El tratamiento con insulina NPH mas HO se asoció con un menor aumento de peso, promedio ponderado significativo (diferencia de medias -1.24; IC95%: -2.12, -0.37; $p = 0.005$) y una heterogeneidad moderada y no significativa ($Tau^2 = 0.67$; $Chi^2 = 12.40$, $p = 0.05$; $I^2 = 52\%$).

Al eliminar los estudios Olsson 2002 (pequeño) y Kilo 2003 (admón. de insulina humana 70/30, 1 vez al día) no se altera significativamente la dirección ni la magnitud del efecto (diferencia de medias -1.03; IC95% -1.98, -0.08; $p = 0.03$), con una heterogeneidad moderada y no significativa ($Tau^2 = 0.55$; $Chi^2 = 7.93$, $p = 0.09$; $I^2 = 50\%$).

Comparación 1: Insulina NPH mas HO vs Insulina humana premezclada 70/30

Resultado: 1.2 Cambio de peso (Kg)



Insulina análoga premezclada vs Insulina humana premezclada.

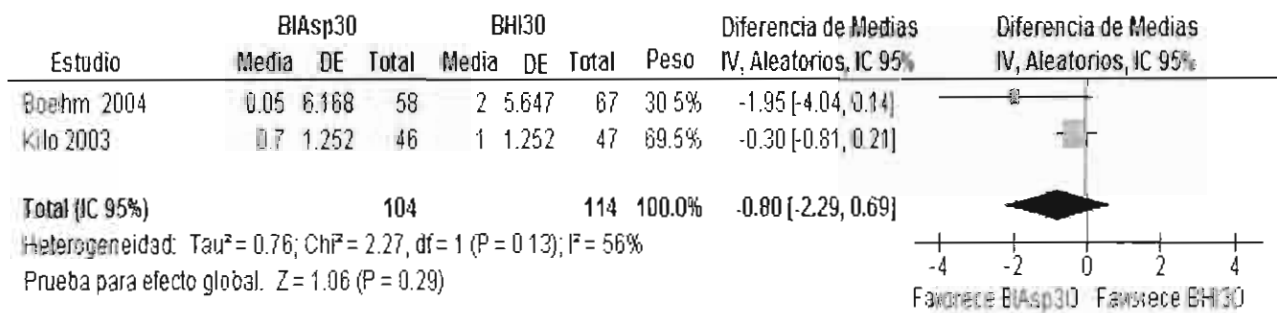
Resultado 2.2 Cambio de peso (Kg)

Los 2 estudios incluidos en el análisis, compararon el aumento de peso obtenido con el tratamiento con insulina premezclada análoga (BIAsp30) vs insulina premezclada humana (BHI30); administradas 2 veces al día (Boehm 2004) o 1 vez (Kilo 2003).

El tratamiento con insulina BIAsp30 se asoció con un menor aumento de peso promedio ponderado no significativo (diferencia de medias -0.80; IC95%: -2.29, 0.69; $p = 0.29$), con una heterogeneidad moderada y no significativa ($Tau^2 = 0.76$; $Chi^2 = 2.27$, $p = 0.13$; $I^2 = 56\%$), con respecto al tratamiento con insulina BHI30.

Comparación 2. Análogas premezcladas vs Humanas premezcladas.

Resultado: 2.2 Cambio de peso (Kg)



RESUMEN DEL META-ANÁLISIS

1 NPH mas HO vs Humana premezclada 70/30

Resultado o Subgrupo	Estudios	Participantes	Método Estadístico	Tamaño del Efecto
1.1 HbA1c cambio (%)	7	428	Diferencia de medias (IV, Aleatorios, IC95%)	0.43 [0.18, 0.67]
1.2 Peso cambio (Kg)	7	522	Diferencia de medias (IV, Aleatorios, IC95%)	-1.24 [-2.12, -0.37]
1.4 HbA1c final (%)	5	371	Diferencia de medias (IV, Aleatorios, IC95%)	0.36 [-0.14, 0.86]
1.5 HbA1c cambio (%) subgrupos	7		Diferencia de medias (IV, Aleatorios, IC95%)	Solo subtotales
1.5.1 NPH nocturna mas metformina vs Hum70/30 mas metformina	2	150	Diferencia de medias (IV, Aleatorios, IC95%)	0.03 [-0.43, 0.48]
1.5.2 NPH nocturna mas sulfonilurea vs Humana 70/30	5	372	Diferencia de medias (IV, Aleatorios, IC95%)	0.41 [0.12, 0.71]
1.5.3 NPH matutina mas sulfonilureas vs Humana 70/30	2	128	Diferencia de medias (IV, Aleatorios, IC95%)	0.31 [-0.16, 0.77]

2 Análogas premezcladas vs Humanas premezcladas

Resultado o Subgrupo	Estudios	Participantes	Método Estadístico	Tamaño del Efecto
2.1 HbA1c (%)	6		Diferencia de medias (IV, Aleatorios, IC95%)	Solo subtotales
2.1.1 BIAsp30 vs BHI30	3		Diferencia de medias (IV, Aleatorios, IC95%)	0.01 [-0.16, 0.19]
2.1.2 Análoga premezclada 50/50 vs BHI50	3		Diferencia de medias (IV, Aleatorios, IC95%)	-0.04 [-0.08, -0.00]
2.2 Peso cambio (Kg)	2	218	Diferencia de medias (IV, Aleatorios, IC95%)	-0.80 [-2.29, 0.69]

3. Hipoglucemia

Los 18 estudios incluidos en esta revisión, informaron cualitativamente o cuantitativamente los episodios hipoglucémicos presentados durante el periodo de estudio.

La heterogeneidad en la definición y clasificación de los eventos; así como el análisis de los datos y reporte de resultados (número de eventos presentados durante el estudio, proporción de pacientes que presentaron al menos 1 vez hipoglucemia, incidencia, riesgo relativo, tasa de hipoglucemia calculada como episodios / paciente / 30 días o año), imposibilitó su combinación en un meta-análisis por lo que se presenta de manera descriptiva los resultados obtenidos en los estudios.

La hipoglucemia se clasificó principalmente en: episodios mayores o severos, menores, sintomáticos, asintomáticos y nocturnos.

La definición de estas clasificaciones varió entre los estudios; siendo las más comunes las siguientes:

- a) Episodios mayores o severos: episodios hipoglucémicos en los que los pacientes requirieron de asistencia de terceros; es decir en los que ellos mismos no fueron capaces de tratarse y/o requirieron administración intravenosa de glucosa o glucagón o ambas y/o registraron valores de glucosa en sangre menores a 2.8mmol/l.
- b) Episodios menores: episodios con o sin síntomas hipoglucémicos en los cuales el paciente es capaz de atenderse a si mismo y puede o no tener valores menores a 2.8mmol/l
- c) Episodios sintomáticos: episodios en los cuales los síntomas del paciente o signos observados por alguien mas se relacionan con hipoglucemia y pueden ser o no confirmados por muestra de sangre con valor menor a 3.5mmol/l
- d) Episodios asintomáticos: episodios hipoglucémicos con valores menores a 3.5mmol/l sin síntomas, o en el cual el paciente no se percata del episodio.

e) Episodios nocturnos: episodios ocurridos entre la hora de acostarse y antes del desayuno, el horario varió desde las 10:30pm – 7:45am, dependiendo del estudio.

Los estudios Abrahamian 2005, BIASP1536 2004, Goudswaard 2004, NCT00476437 2008, Olsson 2002, y Wolffenbuttel 1996, informaron de manera poco clara la clasificación de la hipoglucemia.

Los estudios BIASP1536 2004 y Clements 2008, no fueron tomados en cuenta ya que reportaron los datos sobre hipoglucemia de pacientes diabéticos tipo 1 y 2 juntos.

Insulina NPH administrada 1 vez al día mas Hipoglucemiantes Orales (HO) vs Insulina humana premezclada 70/30 2 veces al día.

Davies 2006 no encontró diferencia significativa entre tratamientos para hipoglucemia clínica y clasificó los episodios en severos, sintomáticos, asintomáticos y nocturnos.

El estudio Goudswaard 2004, demostró en los eventos globales diferencia significativa entre tratamientos (media±DE) 2.7±5.2 NPH y 4.3±4.3 premezclada. No encontró diferencia significativa entre tratamientos para valores < 4.0mmol/l, 1 paciente presentó 2 eventos severos con la insulina premezclada; tampoco se observaron diferencias en las puntuaciones de síntomas de hipoglucemia medidos a los 3 y 12 meses.

Kilo 2003 reportó el número de episodios mayores, menores y sintomáticos. En ambos grupos el 23% de los pacientes presentó episodios nocturnos (12:00-6:00am), no encontró diferencia significativa entre tratamientos al tomar en cuenta todos los tipos de episodios (la insulina premezclada fue administrada 1 vez al día).

Stehouwer 2003, presentó la incidencia (episodios / paciente / mes) y la proporción de pacientes que presentó al menos 1 episodio, los cuales resultaron ser similares entre tratamientos; no se presentó ningún episodio severo durante el estudio.

Olsson 2002 únicamente informó que no se presentaron episodios severos durante el estudio.

Wolffenbuttel 1996 informó 1 episodio severo presentado en el grupo con insulina NPH matutina.

Por último, el estudio Yki-Jarvinen 1992, no encontró diferencias significativas en la proporción de episodios hipoglucémicos (<4mmol/l), ni en el número de episodios sintomáticos (media±SE) (SE, standard error), durante el estudio entre los grupos de tratamiento (NPH matutina, NPH nocturna y premezclada 70/30).

Insulina NPH mas HO vs Insulina humana 70/30					
Estudio	Parámetro	Episodios mayores	Episodios menores	Episodios nocturnos	Eventos globales
Davies 2006	_____	_____	dif. no sig. entre tx.	_____	_____
Goudswaard 2004	(media±DE)	humana 70/30 2 eventos	dif. no sig. entre tx.	_____	dif. sig. entre tx. NPH mas HO 2.7±5.2 humana 70/30 4.3±4.3
Kilo 2003	%pacientes	0	NPH mas HO 13% vs humana 70/30 19%	23% presentó en cada tx.	dif. no sig. entre tx.
Stehouwer 2003	%pacientes al menos 1 evento	0 eventos	similares entre tx.	_____	_____
Olsson 2002	_____	0 eventos	_____	_____	_____
Wolffenbuttel 1996	_____	*NPH mas HO 1 evento	_____	_____	_____
Yki-Jarvinen 1992	% y no. (media±SE) de eventos	_____	** dif. no sig. entre tx.	_____	_____

Figura 18: Resumen de los episodios hipoglucémicos por estudio.
 _____ sin información disponible, * brazo de tx. con insulina NPH matutina,**brazos de tx. insulina NPH matutina, NPH nocturna y humana 70/30, dif. sig. diferencia significativa, tx. tratamiento, DE desviación estandar, SE standar error

Insulinas análogas premezcladas vs Insulinas humanas premezcladas.

El estudio Gao 2008, informó que 27 pacientes experimentaron al menos 1 evento en cada grupo de tratamiento. No se observó diferencia significativa en la tasa de hipoglucemia ni en la incidencia de eventos intra paciente entre tratamientos (MIX50 vs BHI50).

En el estudio NCT00476437 2008, la proporción de pacientes que experimentaron hipoglucemia fue similar entre tratamientos. La tasa de hipoglucemia (episodios / paciente / año) fue menor con BIAsp50 comparada con BHI50; lo mismo ocurrió con la hipoglucemia nocturna y no se reportaron eventos mayores. El riesgo relativo para todas las clases de eventos y eventos bioquímicos tiende a ser menor con BIAsp50; para los eventos nocturnos (todos y bioquímicos) fue menor con este mismo tratamiento.

McNally 2007, informó una proporción de eventos menores del 90% con BIAsp30 y 84% con BHI30, se presentaron 2 episodios mayores con BIAsp30 y 7 con BHI30. La tasa de hipoglucemia nocturna (episodios / paciente / año) fue significativamente menor con BIAsp30 (media±DE) 1.5 ± 4.54 comparada con BHI 3.8 ± 8.0 , $p=0.002$. Este estudio también evaluó la frecuencia de glucosa intersticial $< 3.5\text{mmol/l}$ y $< 2.5\text{mmol/l}$ y la duración del tiempo transcurrido con estos valores durante 24 horas. Globalmente no se observó diferencia significativa entre tratamientos en la frecuencia de hipoglucemia, pero si fue significativamente menor el porcentaje de tiempo transcurrido con valores bajos de glucosa con BIAsp30 durante la noche. El tratamiento con BIAsp30 se asoció a una tasa global de glucosa intersticial baja e hipoglucemia sintomática similar a BHI30 pero con menos episodios durante la noche.

Yamada 2007 únicamente reportó que no se presentaron eventos severos durante el estudio.

En el estudio Kilo 2003, se reportó el número y porcentaje de eventos menores, mayores, nocturnos y globales; no se presentaron eventos mayores, ni se observó diferencia significativa entre tratamientos en los eventos globales.

El estudio Abrahamian 2005 informó de 2 eventos mayores con BIAsp30 y ninguno con BHI, así como 130 eventos menores con BIAsp30 y 185 con BHI. No se observaron diferencias entre tratamientos en el riesgo de episodios hipoglucémicos nocturnos.

Boehm 2004, reportó que durante el primer año no se observó diferencia en la proporción de episodios mayores presentados entre tratamientos. En el segundo año si se observó diferencia BIAsp30 (0%) y BHI30 (10%); $p=0.04$. No se observaron diferencias significativas en los episodios menores durante el primer y segundo año por separado. Analizando los 2 años juntos no se observaron diferencias en la proporción de eventos mayores ni menores entre tratamientos.

Boehm 2002, informó que con BIAsp30 se presentaron 6 eventos mayores en comparación con BHI30 con 12 eventos; así mismo se presentaron 184 eventos menores con BIAsp30 y 170 con BHI30. El riesgo relativo (BIAsp30 / BHI30) para los eventos menores fue de 1.32; IC95% 0.81-2.13, diferencia no significativa. Datos exclusivos de pacientes diabéticos tipo 2.

Roach, Trautmann 1999, reportó que no se observó diferencia entre tratamientos en la incidencia de hipoglucemia (episodios / paciente / 3 meses), la combinación de proporciones Lispro fue de 40% y la combinación de proporciones BHI fue de 37%. La incidencia de hipoglucemia nocturna no fue significativa entre tratamientos ($p=0.199$), estos datos son exclusivos de pacientes diabéticos tipo 2.

El estudio Roach, Yue 1999 no observó diferencias significativas en la incidencia de hipoglucemia global, nocturna e inadvertida entre tratamientos (Humalog Mix 25 vs Humulin 70/30). Se presentó 1 evento en cada grupo, en donde se requirió de la asistencia de terceros.

Insulinas análogas premezcladas vs Insulinas humanas premezcladas					
Estudio	Parámetro	Episodios mayores	Episodios menores	Episodios nocturnos	Eventos globales
Gao 2008	pacientes que presentaron al menos 1 evento	_____	_____	_____	27 pacientes en cada tx.
	tasa de hipoglucemia	_____	_____	_____	dif. no sig. entre tx.
NCT00476437 2008	% pacientes	_____	_____	_____	similar entre tx.
	episodios/paciente/año	0 eventos	menor con tx análogas	menor con tx análogas	RR tiende a ser menor con tx. análogas
McNally 2007	no. de eventos y % pacientes	análogas 2 eventos vs humanas 7 eventos	análogas 90% vs humanas 84%	_____	_____
	episodios/paciente/año (media±DE)	_____	_____	dif. sig. entre tx análogas 1.5±4.54 vs humanas 3.8±8.0	_____
Yamada 2007	_____	0 eventos	_____	_____	_____
Kilc 2003	%pacientes	0	análogas 24% vs humanas 19%	análogas 15% vs humanas 23%	dif. no sig. entre tx.
Abrahamian 2005	no. de eventos	análogas 2 eventos vs humanas 0 eventos	análogas 130 eventos vs humanas 185 eventos	sin dif. en el riesgo entre tx.	_____
Boehm 2004	% eventos	2 ^{do} año dif. sig. entre tx análogas 0% vs humanas 10%	1 ^{er} y 2 ^{do} año dif. no sig. entre tx.	_____	evaluando los 2 años, dif. no sig. entre tx. para ambos episodios.
Boehm 2002	no. de eventos	análogo 6 eventos vs humana 12 eventos	análogo 184 eventos vs humana 170 eventos	_____	_____
	RR análogo/humana	_____	dif. no sig.	_____	_____
Roach, Trautmann 1999	incidencia (episodios/paciente/ 3 meses)	_____	_____	dif. no sig. entre tx.	análogas 40% vs humanas 37%
Roach, Yue 1999	incidencia	1 evento en cada tx.	dif. no sig. entre tx.	dif. no sig. entre tx.	dif. no sig. entre tx.

Figura 19: Resumen de los episodios hipoglucémicos por estudio.

_____ sin información disponible, dif. sig. diferencia significativa, tx. tratamiento, DE desviación estandar, RR riesgo relativo.

DISCUSIÓN

RESUMEN DE LOS HALLAZGOS Y LAS LIMITACIONES

Esta revisión se realizó con la finalidad de evaluar la eficacia y la seguridad de los regímenes de tratamientos con insulina NPH e insulinas premezcladas tanto humanas como análogas.

Los 18 estudios incluidos en esta revisión contaron con un total de 2654 participantes, la duración promedio de los estudios fue de 6.5 meses, la edad promedio de los participantes fue de 60 años y la duración promedio de la enfermedad 11.6 años.

Se categorizaron y evaluaron comparaciones clínicamente pertinentes, con base en la clase de insulinas empleadas, las proporciones de las mismas, la frecuencia de administración y el o los hipoglucemiantes orales empleados en las terapias combinadas.

Se observó heterogeneidad clínica en los criterios de inclusión de los estudios individuales, referente a los hipoglucemiantes orales empleados en terapias de combinación y su dosificación; así como en los valores de glucemia a los cuales se dosificó la insulina.

Los hipoglucemiantes orales empleados en las terapias combinadas con insulinas tuvieron las siguientes proporciones: sulfonilureas (16.6%), metformina (11.1%), repaglinida (5.5%), sulfonilurea mas metformina (5.5%) y un estudio (Yki-Jarvinen 1992) empleó diversas combinaciones de hipoglucemiantes orales (5.5%). El 55.8% de los estudios restantes administraron los diferentes regímenes de tratamiento con insulina como monoterapia.

La calidad en general de los estudios fue moderada (puntuación promedio 2.8 de un máximo de 5 puntos), 6 estudios informaron sobre el calculo de poder estadístico y 4 estudios (Clements 2008, Goudswaard 2004, McNally 2007 y Stehouwer 2003) informaron un adecuado enmascaramiento de la asignación.

Únicamente el 11.1% de los estudios fueron de una duración de un año o mas (Goudswaard 2004 y Boehm 2004), por lo que evaluar el control glucémico, efecto del tratamiento, el desarrollo de complicaciones relacionadas a la enfermedad, así como eventos adversos a largo plazo, no fue posible en esta revisión.

De los 6 meta-análisis realizados de la comparación entre insulina NPH en combinación con hipoglucemiantes orales e insulina humana premezclada 70/30; solo 2 resultados (1.2 Cambio de peso (Kg) y 1.4 HbA1c (%) final) obtuvieron una heterogeneidad estadística moderada y elevada respectivamente.

De los 3 meta-análisis que resultaron de la comparación entre insulinas análogas premezcladas e insulinas humanas premezcladas, solo el resultado 2.2 Cambio de Peso (Kg), obtuvo una heterogeneidad estadística moderada.

Todos los resultados de esta revisión deben ser interpretados con precaución y teniendo en cuenta estas limitaciones.

Control glucémico

El control glucémico fue la principal medida de resultado en la mayoría de los estudios. De 13 estudios (16 comparaciones) se obtuvieron los datos necesarios para calcular los efectos combinados sobre el control glucémico. Se incluyeron en los análisis 2 estudios cruzados (McNally 2007 y Gao 2008), a pesar de no haber realizado periodo de lavado.

Insulina NPH mas HO vs Insulina humana premezclada 70/30

El resultado 1.1, régimen de NPH mas HO vs insulina humana premezclada 70/30 como monoterapia favorece claramente a este último, en la reducción del porcentaje de HbA1c desde el inicio.

Sin embargo en el resultado 1.4, en donde se comparan los mismos regímenes de tratamientos anteriores pero se evalúa la reducción del porcentaje de HbA1c al final del estudio, no se observa diferencia significativa entre la reducción de ambos tratamientos.

En el análisis por subgrupos, en el resultado 1.5.1 NPH nocturna mas metformina vs Hum70/30 mas metformina, no se observa diferencia significativa entre los efectos de los tratamientos; lo mismo ocurre con el resultado 1.5.3 NPH matutina mas sulfonilureas vs Humana 70/30 aunque en esta si se observa una tendencia a favorecer el tratamiento con insulina humana 70/30. Estos resultados se deben interpretar con cautela debido al bajo número de estudios (2 en cada comparación); sobretodo en el resultado 1.5.1 ya que existen diferencias en la frecuencia de administración del tratamiento con insulina 70/30 (Davies 2007, 2 veces al día y Kilo 2003, 1 vez al día).

En el resultado 1.5.2 NPH nocturna mas sulfonilurea vs humana 70/30, si se observa claramente una diferencia significativa entre los efectos de los tratamientos en la reducción del porcentaje de HbA1c desde el inicio, favoreciendo al tratamiento con insulina humana premezclada 70/30.

Insulinas análogas premezcladas vs Insulinas humanas premezcladas

En el análisis por subgrupos realizado, en el resultado 2.1.1 BIAsp30 vs BHI30 no se observa diferencia significativa en la reducción del porcentaje de HbA1c entre los tratamientos. En cambio aunque con precaución en la interpretación; el resultado 2.1.2 Análoga premezclada 50/50 vs BHI50 si se observa una diferencia significativa entre los efectos de los tratamientos, favoreciendo la reducción de HbA1c con la insulina análoga premezclada 50/50, esto se observa al realizar el análisis únicamente con 2 estudios (Gao 2008 y Yamada 2007); dicha diferencia se pierde al incluir el estudio no publicado NCT00476437 2008.

Ambos resultados deben ser interpretados con precaución debido a la inclusión de los estudios Mc Nally 2007 y Gao 2008 de diseño cruzado en los meta-análisis.

Peso

Insulina NPH mas HO vs Insulina humana premezclada 70/30

En el resultado 1.2, en donde se compara la ganancia de peso desde el inicio obtenido con el régimen de insulina NPH mas HO vs insulina humana 70/30, se observa claramente una diferencia significativa entre los tratamientos, favoreciendo al régimen de insulina NPH mas HO con un menor aumento de peso en comparación con el tratamiento con insulina 70/30.

Insulinas análogas premezcladas vs Insulinas humanas premezcladas

En el resultado 2.2 que compara la ganancia de peso desde el inicio obtenido con el régimen BIAsp30 vs BHI30; no se observa diferencia significativa entre los tratamientos, sin embargo se aprecia una tendencia a favorecer al régimen con insulina BIAsp30 con un menor aumento de peso. Estos resultados deben interpretarse con cautela debido a que la frecuencia de administración de las insulinas entre los estudios difieren (Boehm 2004, 2 veces al día y Kilo 2003, 1 vez al día; además de administrar metformina en ambos brazos del estudio).

Implicaciones para la investigación

Se requieren más estudios cuyo régimen de tratamiento sea la insulina NPH en combinación con los diferentes hipoglucemiantes orales disponibles para el tratamiento del paciente diabético tipo 2 (metformina, sulfonilureas, tiazolidinediones, meglitinidas, etc.) de manera tal que se pueda evaluar ampliamente la eficacia y seguridad de esta farmacoterapia. Así mismo los estudios en los que se comparan regímenes de tratamiento con insulinas premezcladas tanto humana como análoga son escasos, es necesario desarrollar más estudios con estos regímenes de tratamiento debido a su importancia clínica.

Se debe incrementar el número de participantes en los estudios y hacer el seguimiento de los mismos por un periodo de tiempo más extenso para poder evaluar variables importantes como desarrollo y evolución de complicaciones, morbilidad y mortalidad.

Es necesario realizar un mayor número de estudios de diseño cruzado y que estos incluyan periodo de lavado; sobretodo cuando alguno de los brazos del estudio sea terapia combinada con hipoglucemiantes orales.

La investigación adicional al tratamiento con estas insulinas debería evaluar los potenciales beneficios de las insulinas análogas de acción prolongada (glargina y determin) en comparación con la insulina NPH. Así como el empleo de otras proporciones de insulinas premezcladas análogas (75/25), los regímenes en los cuales se combinan diferentes proporciones de insulinas premezcladas y diferentes frecuencias de administración (1, 2 o 3 veces al día) tanto de insulinas análogas como humanas.

Es necesario tratar de homogenizar las metodologías para evaluar la glucosa postprandial (incrementos de glucosa, perfil glucémico de cierto número de puntos, etc.) de manera tal, que sea posible la combinación de los mismos en un meta-análisis. Esta variable es de suma importancia ya que tiene importantes implicaciones en el desarrollo de complicaciones cardiovasculares, por lo que el buen control de este parámetro podría favorecer ciertos regímenes de tratamiento.

También es importante evaluar la dosis de insulina y el ahorro de la misma obtenido por efecto de los hipoglucemiantes orales empleados en terapias combinadas. La calidad de vida, bienestar en general y preferencia del tratamiento por los pacientes, variables no evaluadas en esta revisión, deben ser consideradas en futuras revisiones.

CONCLUSIÓN

Implicaciones para la práctica clínica

Todos los resultados de esta revisión deben ser interpretados con precaución.

El tratamiento con insulina humana premezclada 70/30 proporciona mayor reducción del porcentaje de HbA1c en comparación con la insulina NPH administrada 1 vez al día mas hipoglucemiantes orales (metformina o sulfonilureas); sin embargo el aumento de peso obtenido es mayor.

En la comparación entre las insulinas premezcladas de proporción 70/30 análogas y humanas, la evidencia no fue lo suficientemente fuerte para demostrar diferencias significativas en la reducción del porcentaje de HbA1c. El aumento de peso obtenido con estos regimenes de insulinas fue similar; aunque se observó una tendencia a una menor ganancia de peso con el régimen de insulinas análogas.

En cambio en la comparación entre las insulinas premezcladas análogas y humanas proporción 50/50 se observó mayor reducción en el porcentaje de HbA1c con las insulinas análogas; favoreciendo este régimen.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece a los autores: M. Clements, M. Davies, R.J. Heine y S. Heller por gentilmente responder a los correos enviados y en algunos casos proporcionar información no publicada.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

No existen potenciales conflictos de interés en el desarrollo de esta revisión.

REFERENCIAS

Estudios incluidos en esta revisión:

Abrahamian 2005 (*datos publicados*)

Abrahamian H, Ludvik B, Schernthaner G, Prager R, Zellenka U, Knudsen L, Wascher T. Improvement of glucose tolerance in type 2 diabetic patients: traditional vs. modern insulin regimens (results from the Austrian Biaspart Study). *Horm Metab Res.* 2005 Nov;37(11):684-9.

BIASP1536 2004 (*datos no publicados*)

Gao Yan, Pan Changyu, Gao Xin, Zou Dajin, Guo Lixin. A Multi-centre, Randomised, Parallel, Open Labelled Study to Compare The Efficacy and Safety Profile of Biphasic Insulin Aspart 30 (BIAsp 30) and Biphasic Human Insulin 30/70 (BHI 30) in Chinese Type 1 and 2 Diabetes. *nordisk.* 2004 March. Status: final

Boehm 2004 (*datos publicados*)

Boehm BO, Vaz JA, Brndsted L, Home PD. Long-term efficacy and safety of biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes. *European Journal of Internal Medicine.* 2004;15:496– 502

Boehm 2002 (*datos publicados*)

Boehm BO, Home PD, Behrend C, Kamp NM, Lindholm A. Premixed insulin aspart 30 vs. premixed human insulin 30/70 twice daily: a randomized trial in Type 1 and Type 2 diabetic patients. *Diabet Med.* 2002 May;19(5):393-9

Clements 2008 (*datos publicados*)

Clements MR, Tits J, Kinsley BT, Råstam J, Friberg HH, Ligthelm RJ. Improved glycaemic control of thrice-daily biphasic insulin aspart compared with twice-daily biphasic human insulin; a randomized, open-label trial in patients with type 1 or type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2008 Mar;10(3):229-37

Davies 2007 (*datos publicados*)

Davies MJ, Thaware PK, Tringham JR, Howe J, Jarvis J, Johnston V, Kitchener DL, Skinner TC, McNally PG, Lawrence IG. A randomized controlled trial examining combinations of repaglinide, metformin and NPH insulin. *Diabet Med.* 2007 Jul;24(7):714-9

Gao 2008 (*datos publicados*)

Gao Y, Li G, Li Y, Guo X, Yuan G, Gong Q, Yan L, Zheng Y, Zhang J. Postprandial blood glucose response to a standard test meal in insulin-requiring patients with diabetes treated with insulin lispro mix 50 or human insulin mix 50. *Int J Clin Pract.* 2008 Sep;62(9):1344-51

Goudswaard 2004 (*datos publicados*)

Goudswaard AN, Stolk RP, Zuithoff P, de Valk HW, Rutten GE. Starting insulin in type 2 diabetes: continue oral hypoglycemic agents? A randomized trial in primary care. *J Fam Pract.* 2004 May;53(5):393-9

Kilo 2003 (*datos publicados*)

Kilo C, Mezitis N, Jain R, Mersey J, McGill J, Raskin P. Starting patients with type 2 diabetes on insulin therapy using once-daily injections of biphasic insulin aspart 70/30, biphasic human insulin 70/30, or NPH insulin in combination with metformin. *Journal of Diabetes and Its Complications.* 2003; 17 307– 313

McNally 2007 (*datos publicados*)

McNally PG, Dean JD, Morris AD, Wilkinson PD, Compion G, Heller SR. Using continuous glucose monitoring to measure the frequency of low glucose values when using biphasic insulin aspart 30 compared with biphasic human insulin 30: a double-blind crossover study in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2007 May;30(5):1044-8.

NCT00476437 2008 (*datos no publicados*)

A 16-week, randomised, multi-centre, open-labelled, parallel-group trial to investigate the safety and the efficacy of NN2000-Mix50 compared to premixed biphasic human insulin preparation (BHI50) in subjects with type 2 diabetes mellitus. *novo nordisk.* Trial ID: BIAsp-1864. 2008 April. Status: final

Olsson 2002 (*datos publicados*)

Olsson PO, Lindström T. Combination-therapy with bedtime nph insulin and sulphonylureas gives similar glycaemic control but lower weight gain than insulin twice daily in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 2002 Sep;28(4 Pt 1):272-7

Roach, Trautmann 1999 (*datos publicados*)

Roach P, Trautmann M, Arora V, Sun B, Anderson JH Jr. Improved postprandial blood glucose control and reduced nocturnal hypoglycemia during treatment with two novel insulin lispro-protamine formulations, insulin lispro mix25 and insulin lispro mix50. Mix50 Study Group. *Clin Ther.* 1999 Mar;21(3):523-34

Roach, Yue 1999 (*datos publicados*)

Roach P, Yue L, Arora V. Improved postprandial glycemic control during treatment with Humalog Mix25, a novel protamine-based insulin lispro formulation. Humalog Mix25 Study Group. *Diabetes Care.* 1999 Aug;22(8):1258-61

Stehouwer 2003 (*datos publicados*)

Stehouwer MH, DeVries JH, Lumeij JA, Adèr HJ, Engbers AM, Iperen Av A, Snoek FJ, Heine RJ. Combined bedtime insulin--daytime sulphonylurea regimen compared with two different daily insulin regimens in type 2 diabetes: effects on HbA1c and hypoglycaemia rate--a randomised trial. *Diabetes Metab Res Rev.* 2003 Mar-Apr;19(2):148-52

Wolffenbuttel 1996 (*datos publicados*)

Wolffenbuttel BH, Sels JP, Rondas-Colbers GJ, Menheere PP, Nieuwenhuijzen Kruseman AC. Comparison of different insulin regimens in elderly patients with NIDDM. *Diabetes Care.* 1996 Dec;19(12):1326-32

Yamada 2007 (*datos publicados*)

Yamada S, Watanabe M, Kitaoka A, Shiono K, Atsuda K, Tsukamoto Y, Kawana Y, Irie J. Switching from premixed human insulin to premixed insulin lispro: a prospective study comparing the effects on glucose control and quality of life. *Intern Med.* 2007;46(18):1513-7.

Yki-Jarvinen 1992 (*datos publicados*)

Yki-Jarvinen H, Kaupilla M, Kujansuu E, Lahti K, Marjanen T, Niskanen L, et. al. Comparison of insulin regimens in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1998; 327:1426–1433.

Estudios excluidos de esta revisión.

Aronoff 1994 (*datos publicados*)

Aronoff S, Goldberg R, Kumar D, Lichtenstein E, Schwartz S, Sosenko J. Use of a premixed insulin regimen (Novolin 70/30) to replace self-mixed insulin regimens. *Clin Ther.* 1994 Jan-Feb;16(1):41-9.

Cobden 2007 (*datos publicados*)

Cobden D, Lee WC, Balu S, Joshi AV, Pashos CL. Health outcomes and economic impact of therapy conversion to a biphasic insulin analog pen among privately insured patients with type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy.* 2007 Jul;27(7):948-62

Coscelli 1992 (*datos publicados*)

Coscelli C, Calabrese G, Fedele D, Pisu E, Calderini C, Bistoni S, Lapolla A, Mauri MG, Rossi A, Zappella A. Use of premixed insulin among the elderly. Reduction of errors in patient preparation of mixtures. *Diabetes Care.* 1992 Nov;15(11):1628-30

CTregistry ID#4269 2006 (*datos no publicados*)

Insulin Lispro Mid Mixture (MM) and Insulin Lispro Low Mixture (LM): Administered Twice Daily in Insulin-Requiring Patients with Type 1 and 2 Diabetes. Clinical Study Summary: Study F3Z-MC-IONA. *Eli Lilly and Company.* 2006

CTregistry ID#4286 2006 (datos no publicados)

Insulin Lispro Mid Mixture (MM) and Insulin Lispro Low Mixture (LM): Administered Twice Daily in Insulin-Requiring Patients with Type 1 and 2 Diabetes. Clinical Study Summary: Study F3Z-JE-IOMO. *Eli Lilly and Company*. 2006

Cucinotta 1991 (datos publicados)

Cucinotta D, Mannino D, Lasco A, Di Cesare E, Musolino C, Alessi R. Premixed insulin at ratio 3/7 and regular + isophane insulins at mixing ratios from 2/8 to 4/6 achieve the same metabolic control. *Diabete Metab*. 1991 Jan-Feb;17(1):49-54

Dunbar 1994 (datos publicados)

Dunbar JM, Madden PM, Gleeson DT, Fiad TM, McKenna TJ. Premixed insulin preparations in pen syringes maintain glycemic control and are preferred by patients. *Diabetes Care*. 1994 Aug;17(8):874-8

Garber 2006 (datos publicados)

Garber AJ, Wahlen J, Wahl T, Bressler P, Braceras R, Allen E, Jain R. Attainment of glycaemic goals in type 2 diabetes with once-, twice-, or thrice-daily dosing with biphasic insulin aspart 70/30 (The 1-2-3 study). *Diabetes Obes Metab*. 2006 Jan;8(1):58-66

García de Los Ríos M 2007 (datos publicados)

García de Los Ríos M, Wolff C, Duarte E. Biphasic insulin aspart for the management of diabetic patients with unsatisfactory metabolic control *Rev Med Chil*. 2007 Oct;135(10):1253-60.

Gerstein 2007 (datos publicados)

Gerstein HC, Riddle MC, Kendall DM, et al. Glycemia treatment strategies in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Am J Cardiol*. 2007;99:34i-43i.

Iwamoto 2002 (datos publicados)

Iwamoto Y, Kawamori R, Kadowaki T, Akanuma Y, Beattie SD, Malone JK. Clinical study of insulin lispro mixture-25 and mixture 50 administered twice daily in insulin-requiring patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Rinsho Iyaku*. 2002;18:395-409

Jacobsen 2000 (datos publicados)

Jacobsen LV, Sogaard B, Riis A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a premixed formulation of soluble and protamine retarded insulin aspart. *Eur J Clin*. 2000;56:399±403

Jang 2008 (*datos publicados*)

Jang HC, Guler S, Shestakova M; PRESENT Study Group. When glycaemic targets can no longer be achieved with basal insulin in type 2 diabetes, can simple intensification with a modern premixed insulin help? Results from a subanalysis of the PRESENT study. *Int J Clin Pract.* 2008 Jul;62(7):1013-8

Niskanen 2004 (*datos publicados*)

Niskanen L, Jensen LE, Råstam J, Nygaard-Pedersen L, Erichsen K, Vora JP. Randomized, multinational, open-label, 2-period, crossover comparison of biphasic insulin aspart 30 and biphasic insulin lispro 25 and pen devices in adult patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther.* 2004 Apr;26(4):531-40

Ohkubo 1995 (*datos publicados*)

Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, Kojima Y, Furuyoshi N, Shichiri M. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract.* 1995, 28(2):103-117.

Patel 2008 (*datos publicados*)

Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008 Jun 12;358(24):2560-72.

Roach 2003 (*datos publicados*)

Roach P, Arora V, Campaigne BN, Mattoo V, Rangwala S, India Mix25/Mix50 Study Group. Humalog Mix50 before carbohydrate-rich meals in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2003 Sep;5(5):311-6.

Scherthaner 2004 (*datos publicados*)

Scherthaner G, Kopp HP, Ristic S, Muzyka B, Peter L, Mitteregger G. Metabolic control in patients with type 2 diabetes using Humalog Mix50 injected three times daily: crossover comparison with human insulin 30/70. *Horm Metab Res.* 2004 Mar;36(3):188-93

Sharma 2008 (*datos publicados*)

Sharma SK, Al-Mustafa M, Oh SJ, Azar ST, Shestakova M, Guler S, Vaz JA. Biphasic insulin aspart 30 treatment in patients with type 2 diabetes poorly controlled on prior diabetes treatment: results from the PRESENT study. *Curr Med Res Opin.* 2008 Mar;24(3):645-52

Shestakova 2007 (*datos publicados*)

Shestakova M, Sharma SK, Almustafa M, Min KW, Ayad N, Azar ST, Danciulescu R, Khutsoane D, Guler S. Transferring type 2 diabetes patients with uncontrolled glycaemia from biphasic human insulin to biphasic insulin aspart 30: experiences from the PRESENT study. *Curr Med Res Opin.* 2007 Dec;23(12):3209-14

Shichiri 2000 (*datos publicados*)

Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Longterm results of the Kumamoto study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000; 23: B21–B29.

Su 2003 (*datos publicados*)

Su CC, Chen HS, Lin HD. Glycemic control with different premixed insulin in Taiwanese people with type two diabetes mellitus. *J Chin Med Assoc.* 2003 Mar;66(3):155-9

Tominaga 1999 (*datos publicados*)

Tominaga M, Egchi H, Manaka H et al. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care.* 1999; 22: 920–924.

Yki-Jarvinen 1999 (*datos publicados*)

Yki-Jarvinen H, Ryysy L, Nikkila K, Tulokas T, Vanamo R, Heikkila M et al. Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled study. *Ann Intern Med.* 1999; 130: 389–396.

Estudios en espera de clasificación:

NCT00191282 2008 (*datos no publicados*)

Hyperglycemia and Cardiovascular Outcomes With Type 2 Diabetes (IONM). Eli Lilly and Company. Trial ID: 5509, F3Z-MC-IONM. 2008 September. Status: completed

NCT00420095 2007 (*datos no publicados*)

A Study for Patients With Diabetes Mellitus (IOPA). Eli Lilly and Company. 2008 September. Status: completed

NCT00613951 2008 (*datos no publicados*)

Comparison of two NN5401 formulations versus biphasic insulin aspart 30, all in combination with metformin in subjects with type 2 diabetes. novo nordisk. Trial ID: NN5401-1792. 2008 August. Status: completed

NCT00660374 2009 *(datos no publicados)*

Safety and efficacy of insulin NPH compared to a new insulin formulation in subjects with type 2 diabetes. novo nordisk. Trial ID: EX1000-1865. 2009 February. Status: completed

Estudios en progreso:

NCT00807092 2008 *(datos no publicados)*

Comparing the Efficacy and Safety of Biphasic Insulin Aspart 30 and Biphasic Human Insulin 30 on Blood Sugar Control in Type 2 Diabetics (Nil). novo nordisk. Status: recruiting.

NCT00842361 2009 *(datos no publicados)*

Comparison of NN5401 Versus Biphasic Insulin Aspart 30 on a Twice Daily Regimen in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. novo nordisk. Status: active, not recruiting.

Referencias empleadas en el desarrollo de esta revisión:

ADA 2002 *(datos no publicados)*

Practical Insulin: A Handbook for Prescribing Providers. Alexandria, Va: American Diabetes Association, 2002.

Clarke M 2003 *(datos publicados)*

Clarke M, Oxman AD, editores. Manual del Revisor Cochrane 4.1.6 [actualización enero 2003]. En: *The Cochrane Library*, Número 1, 2003. Oxford: Update Software. Actualizado trimestralmente.

ENSANUT 2006 *(datos publicados)*

Olaiz-Fernández G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Rojas R, Villalpando-Hernández S, Hernández-Avila M, Sepúlveda-Amor J. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2006.

FMD 2008 *(datos no publicados)*

www.fmdiabetes.com. Pág. de la Federación Mexicana de Diabetes, Sept. 2008.

Goudswaard AN 2008 *(datos publicados)*

Goudswaard AN, et al. Monoterapia con insulina versus combinaciones de insulina con agentes hipoglucemiantes orales para pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Wiley Publishers*. La Biblioteca Cochrane Plus, 2008, No. 2

Heine R.J. 2006 *(datos publicados)*

Heine RJ, Diamant M, Mbanya J-C, Nathan DM. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes. *BMJ*. 2006; 333:1200–4

Hendra T.J. 2002 (*datos publicados*)

Hendra T.J. Starting insulin therapy in elderly patients. *J. R. Soc. Med.* 2002; 95:453-455

Higgins J. 2009 (*datos publicados*)

Higgins JPT, Green S, editors. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.0.2 *John Wiley & Sons, Ltd.* The Cochrane Library. 2009. Chichester, UK

Hirsch B. 2003 (*datos publicados*)

Hirsch B, De Witt E. Outpatient Insulin Therapy in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. *JAMA.* 2003; 289(17):2254-2264

Krentz J 2005 (*datos publicados*)

Krentz J, Bailey J. Oral Antidiabetic Agents Current Role in Type 2 Diabetes Mellitus. *Drugs.* 2005; 65(3):385-411

Nathan D.M. 2009 (*datos publicados*)

Nathan D.M, Buse J.B, Davidson M.B, Ferrannini E, Holman R.R, Sherwin R, Zinman B. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia.* 2009; 52:17-30

Nathan D.M. 2002 (*datos publicados*)

Nathan D M. Initial Management of Glycemia in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* 2002; 347 (17): 1342-1349

Nussey S.S. 2001 (*datos publicados*)

Nussey S.S. and Whitehead S.A. Endocrinology. An integrated approach. Chapter 2. The endocrine pancreas. *Taylor and Francis Group.* 2001

Rehan Q. 2008 (*datos publicados*)

Rehan Qayyum, et al. Systematic Review: Comparative Effectiveness and Safety of Premixed Insulin Analogues in Type 2 Diabetes. *Ann Intern Med.* 2008; 149:549-559.

Rodríguez 2006 (*datos publicados*)

Rodríguez Saldaña Joel, Mejía Pedraza J. Beatriz. Revisores: Toledo Ivor, González Clicerio, Lerman Israel, Aguilar Carlos, Barquera Simón, Carrillo Carlos. Boletín de Práctica Médica Efectiva. Instituto Nacional de Salud Pública. 2006

Rolla A. 2008 (*datos publicados*)

Rolla A. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Advantages of Insulin Analogues and Premixed Insulin Analogues Over Human Insulins: Impact on Efficacy and Safety. *The American Journal of Medicine.* 2008; 121:S9 – S19

Ruiz M. 2004 (*datos publicados*)

Ruiz Morales, Morrillo Zarate. Epidemiología clínica. Investigación clínica aplicada. Ed. Médica Panamericana. Cap. 20 Revisiones sistemáticas y meta-análisis de la literatura. Colombia 2004, pp. 339-360

Saydah 2004 (*datos publicados*)

Saydah S, Fradkin J, Cowie C. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. *JAMA*. 2004; 291:335-341

Siebenhofer A. 2008 (*datos publicados*)

Siebenhofer A, et al. Análogos de insulina de acción rápida versus insulina humana corriente en pacientes con diabetes mellitus. *Wiley Publishers*. La Biblioteca Cochrane Plus, 2008, No. 2

UKPDS 1998 (*datos publicados*)

United Kingdom Prospective Diabetes Study 24: a 6-year, randomized, controlled trial comparing sulfonylurea, insulin, and metformin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes that could not be controlled with diet therapy. *Ann Intern Med*. 1998; 128:165-175

WHO & IDF 2004 (*datos publicados*)

Diabetes Action Now: An initiative of the World Health Organization and the International Diabetes Federation. *World Health Organization and the International Diabetes Federation*. 2004

ANEXOS

Figura 1. Diagrama de flujo de la búsqueda, exclusión e inclusión de los estudios.

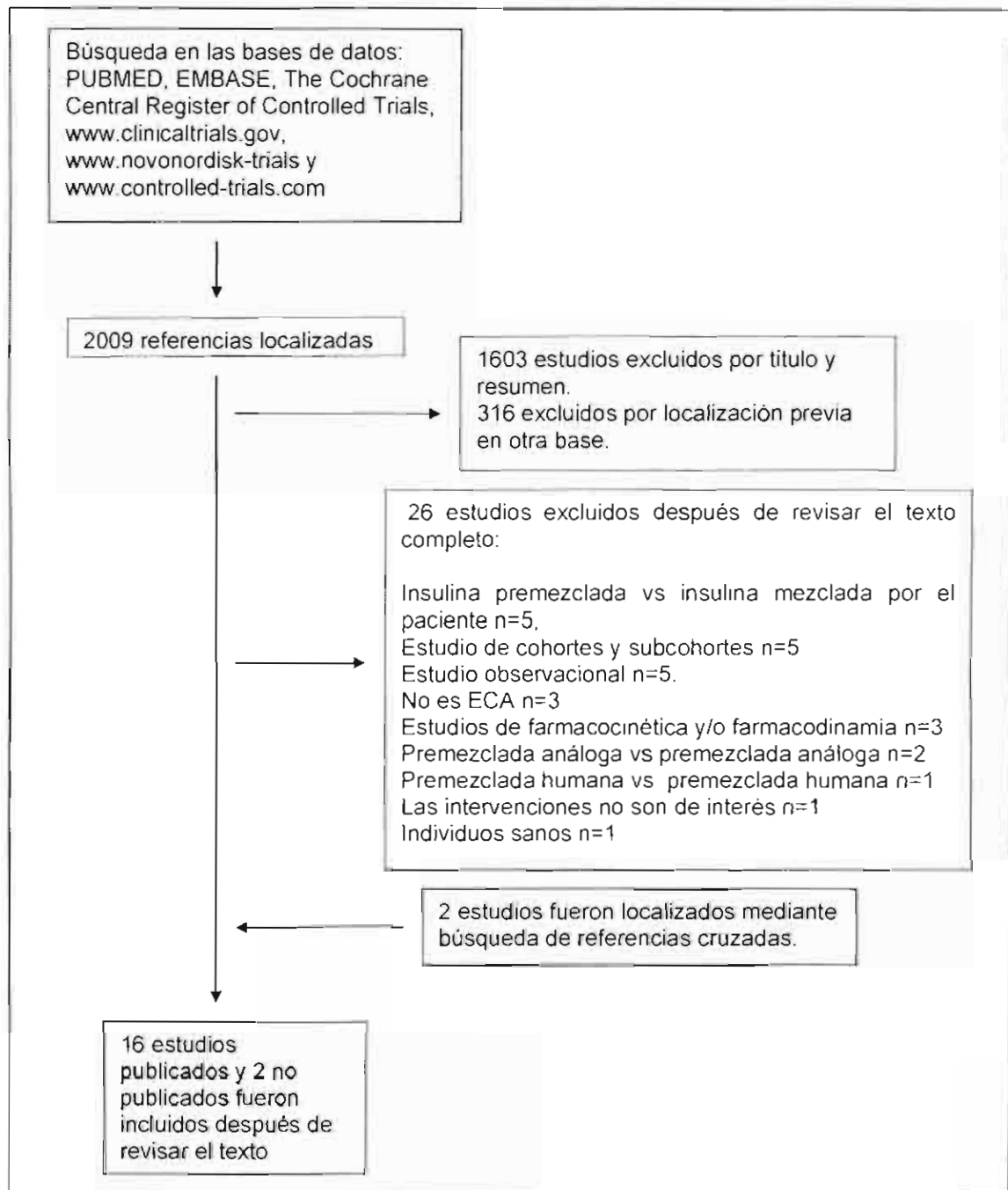


Figura 2. Formato de recolección de datos:

ESTUDIO	
MÉTODO	<i>Diseño: Duración: Aleatorización: Cegamiento: Intención a tratar: Enmascaramiento de la asignación:</i>
PARTICIPANTES	<i>País: Sitio: Criterio de inclusión: Criterio de exclusión: Pacientes aleatorizados: No. de pacientes/ grupo: Abandonos/ Perdidas de seguimiento: No. de pacientes/ grupo analizados: Edad (años/media): Sexo (% masculino): Duración de la diabetes (años/media): HbA1c inicial (%): IMC inicial (kg/m²):</i>
INTERVENCIONES	<i>Grupo 1: Grupo 2: Objetivos de niveles de glucosa a los cuales se titularon las dosis de insulina:</i>
RESULTADOS	<i>Glucémicos: Peso: Hipoglucemia:</i>
NOTAS	<i>Calificación de la calidad del estudio: Financiamiento:</i>

Características de los estudios incluidos:

ESTUDIO	Abrahamian H, 2005
MÉTODO	<i>Diseño:</i> paralelo, aleatorizado <i>Duración:</i> 6 meses <i>Aleatorización:</i> método no establecido <i>Cegamiento:</i> no, abierto <i>Intención a tratar:</i> si <i>Enmascaramiento de la asignación:</i> no
PARTICIPANTES	<i>País:</i> Austria <i>Sitio:</i> multicéntrico <i>Criterio de inclusión:</i> pacientes diabéticos tipo 2 sin administración de insulina previa, en tratamiento inadecuado con terapia combinada de hipoglucemiantes orales e insulina o monoterapia con insulina, HbA1c \geq 7% e IMC \leq 40kg/m ² <i>Criterio de exclusión:</i> no especificado <i>Pacientes aleatorizados:</i> 181 <i>No. de pacientes/ grupo:</i> 91/90 <i>Abandonos/ Perdidas de seguimiento:</i> 11/12 <i>No. de pacientes/ grupo analizados:</i> 80/78 <i>Edad (años/media):</i> 62.6/62.3 <i>Sexo (% masculino):</i> 52/35 <i>Duración de la diabetes (años/media):</i> 12.7/9.5 <i>HbA1c inicial (%):</i> 9.80/9.85 <i>IMC inicial (kg/m²):</i> 28.0/28.3
INTERVENCIONES	<i>Grupo 1:</i> insulina BIAsp30, 3 veces al día inmediatamente antes de los alimentos. <i>Grupo 2:</i> insulina BHI30, 2 veces al día, 30min antes del desayuno y la cena <i>Objetivos de niveles de glucosa a los cuales se titularon las dosis de insulina:</i> glucosa en ayunas y preprandial 90 a 145mg/dl y glucosa postprandial 90 a 180mg/dl a los 90min.
RESULTADOS	<i>Glucémicos:</i> HbA1c, glucosa en ayunas y postprandial. <i>Peso:</i> no <i>Hipoglucemia:</i> número de episodios severos, sintomáticos y nocturnos
NOTAS	<i>Calificación de la calidad del estudio:</i> 3 <i>Financiamiento:</i> novo nordisk pharma GmbH Austria

ESTUDIO	BIASP1536, 2004
MÉTODO	<i>Diseño:</i> paralelo, aleatorizado. <i>Duración:</i> 3 meses <i>Fase:</i> IV <i>Aleatorización:</i> método no establecido. <i>Cegamiento:</i> no, abierto <i>Intención a tratar:</i> eficacia ITT y per protocol, seguridad ITT <i>Enmascaramiento de la asignación:</i> no
PARTICIPANTES	<i>País:</i> China <i>Sitio:</i> multicéntrico (6 centros) <i>Criterio de inclusión:</i> pacientes chinos con diabetes mellitus tipo 1 o 2 con diagnóstico \geq 3 meses, edad \geq 18 años, HbA1c \leq 13 0%, IMC \geq 18 y \leq 40 0kg/m ² Tratamiento actual con insulina humana premezclada \geq 4 semanas. <i>Criterio de exclusión:</i> no especificado <i>Pacientes aleatorizados:</i> 219 <i>No. de pacientes/ grupo:</i> 110 (tipo 2- 96)/109 (tipo 2-99) <i>Abandonos/ Perdidas de seguimiento:</i> 1/4 <i>No. de pacientes/ grupo analizados:</i> 109/105 <i>Edad (años/media):</i> 55 3/56.2 <i>Sexo (% masculino):</i> 50.0/51.4 <i>Duración de la diabetes (años/media):</i> 11 06/11 12 <i>HbA1c inicial (%):</i> 8.6/8.9 <i>IMC inicial (kg/m²):</i> 24 1/24.6
INTERVENCIONES	<i>Grupo 1:</i> BIAsp 30, 5min antes del desayuno y la cena <i>Grupo 2:</i> BHI 30, 30min antes del desayuno y la cena <i>Objetivos de niveles de glucosa a los cuales se titularon las dosis de insulina:</i> no especificado
RESULTADOS	<i>Glucémicos:</i> HbA1c, glucosa en ayunas y 2h postprandial. <i>Peso:</i> si <i>Hipoglucemia:</i> no se presentaron episodios mayores, la mayoría se clasificaron como sintomáticos.
NOTAS	<i>Calificación de la calidad del estudio:</i> 3 <i>Financiamiento:</i> novo nordisk

ESTUDIO	Boehm BO, 2004
MÉTODO	<i>Diseño:</i> paralelo, aleatorizado <i>Duración:</i> 2 años <i>Aleatorización:</i> método no adecuado <i>Cegamiento:</i> no, abierto <i>Intención a tratar:</i> no especificado <i>Enmascaramiento de la asignación:</i> no
PARTICIPANTES	<i>País:</i> Alemania, Irlanda y El Reino Unido <i>Sitio:</i> multinacional, multicéntrico (30 centros) <i>Criterio de inclusión:</i> haber estado usando insulina bifásica o una mezcla realizada por ellos mismos de insulina corta e intermedia en un régimen de dos veces al día, (dosis totales < 1.4UI/kg) y no haber usado hipoglucemiantes orales en 1 mes previo. Los pacientes que entraron al estudio inicial habían tenido diabetes tipo 1 o 2 por más de 2 años, edad 18 años o más, IMC ≤ 35.0kg/m ² y HbA1c ≤ 11.0% <i>Criterio de exclusión:</i> no especificado <i>Pacientes aleatorizados:</i> tipo 2, fase 2 125 <i>No. de pacientes/ grupo:</i> 58/67 <i>Abandonos/ Pérdidas de seguimiento:</i> 18/12 <i>No. de pacientes/ grupo analizados:</i> 40/55 <i>Edad (años/media):</i> 62.8/ 62.6 <i>Sexo (% masculino):</i> 55.17/50 74 <i>Duración de la diabetes (años/media):</i> 15 5/ 12.9 <i>HbA1c inicial (%):</i> 8.11/ 8 21 <i>IMC inicial (kg/m²):</i> 29.1/ 27.2
INTERVENCIONES	<i>Grupo 1:</i> BIAsp30, 10min antes del desayuno y la cena <i>Grupo 2:</i> BHI30, 30min antes del desayuno y la cena <i>Objetivos de niveles de glucosa a los cuales se titularon las dosis de insulina:</i> según la práctica local y las mediciones realizadas por los pacientes sin usar algún algoritmo en específico.
RESULTADOS	<i>Glucémicos:</i> HbA1c <i>Peso:</i> peso <i>Hipoglucemia:</i> episodios menores y mayores
NOTAS	<i>Calificación de la calidad del estudio:</i> 3 <i>Financiamiento:</i> novo nordisk

ESTUDIO	Boehm BO, 2002
MÉTODO	<i>Diseño:</i> paralelo, aleatorizado. <i>Duración:</i> 3 meses <i>Aleatorización:</i> método no establecido <i>Cegamiento:</i> no, abierto <i>Intención a tratar:</i> si <i>Enmascaramiento de la asignación:</i> no
PARTICIPANTES	<i>País:</i> Inglaterra, Irlanda del Norte, Alemania y Austria <i>Sitio:</i> multinacional, multicéntrico (36 centros) <i>Criterio de inclusión:</i> diabéticos tipo 1 y 2, IMC \leq 35.0 kg/m ² y HbA1c \leq 11.0%, régimen previo de insulina 2 veces al día. <i>Criterio de exclusión:</i> no especificado <i>Pacientes aleatorizados:</i> 294 <i>No. de pacientes/ grupo:</i> 140/151 <i>Abandonos/ Perdidas de seguimiento:</i> 14/9 <i>No. de pacientes/ grupo analizados:</i> 126/142 <i>Edad (años/media):</i> tipo 2 62.7/63.8 <i>Sexo (% masculino):</i> tipo 2 54/45 <i>Duración de la diabetes (años/media):</i> tipo 2 15.0/14.4 <i>HbA1c inicial (%):</i> tipo 2 8.09/8.18 <i>IMC inicial (kg/m²):</i> tipo 2 28.1/28.0
INTERVENCIONES	<i>Grupo 1:</i> insulina bifásica aspart 30, 100UI/ml administrado con pluma, cartucho de 1.5ml. Régimen de 2 veces al día, en los 10min antes del desayuno y la cena. <i>Grupo 2:</i> insulina bifásica humana 30/70, 100UI/ml administrado con pluma, cartucho de 1.5ml. Régimen de 2 veces al día, a los 30min antes del desayuno y la cena Dosis se ajustaron dependiendo de las mediciones de glucosa realizadas por los mismos pacientes. <i>Objetivos de niveles de glucosa a los cuales se titularon las dosis de insulina:</i> no especificado
RESULTADOS	<i>Glucémicos:</i> HbA1c, glucosa postprandial y en ayuno. <i>Peso:</i> IMC <i>Hipoglucemia:</i> episodios menores, mayores A y mayores B
NOTAS	<i>Calificación de la calidad del estudio:</i> 3 <i>Financiamiento:</i> novo nordisk

ESTUDIO	Clements M, 2008
MÉTODO	<i>Diseño:</i> paralelo, aleatorizado <i>Duración:</i> 4 meses <i>Aleatorización:</i> adecuada <i>Cegamiento:</i> no, abierto <i>Intención a tratar:</i> si <i>Enmascaramiento de la asignación:</i> si
PARTICIPANTES	<i>Pais:</i> Inglaterra, Irlanda, Bélgica, Francia y Los Países Bajos <i>Sitio:</i> multinacional, multicéntrico (69 centros) <i>Criterio de inclusión:</i> diabéticos tipo 1 y tipo 2, ≥18 años, tratamiento previo mínimo por 3 meses con insulina humana administrada 2 veces al día, con o sin hipoglucemiantes orales. Sin restricción en los niveles de HbA1c. <i>Criterio de exclusión:</i> IMC > 40.0kg/m ² , dosis diaria de insulina total de ≥1.80U/kg, dependencia a alcohol o drogas, daño hepático (alanina aminotransferasa o alcalina fosfatasa ≥2 veces por encima del nivel más alto de referencia) o función renal (creatinina sérica ≥150µmol/l), enfermedad cardíaca, retinopatía proliferativa, embarazo, lactancia e intentando embarazarse, conocimiento o sospecha de alergia contra IHI soluble, IAsp o algún componente de las mezclas bifásicas, incapacidad mental, falta de voluntad, o barreras de lenguaje que eviten un entendimiento adecuado o cooperación, cualquier enfermedad o condición que pudiera interferir con la validez del estudio, recibo de cualquier fármaco experimental en el momento de inclusión del estudio, dieta que contenga más o menos de 3 comidas principales al día (desayuno, comida y cena) <i>Pacientes aleatorizados:</i> tipo 2 480 <i>No. de pacientes/ grupo:</i> tipo 2 248/232 <i>Abandonos/ Perdidas de seguimiento:</i> tipo 2 19/16 <i>No. de pacientes/ grupo analizados:</i> tipo 2 212/199 <i>Edad (años/media):</i> tipo 1 y 2 56.5/57.0 <i>Sexo (% masculino):</i> tipo 1 y 2 54.6/54.4 <i>Duración de la diabetes (años/media):</i> tipo 1 y 2 13.8/13.0 <i>HbA1c inicial (%):</i> tipo 1 y 2 8.7/8.8 <i>IMC inicial (kg/m²):</i> tipo 1 y 2 28.7/28.8
INTERVENCIONES	<i>Grupo 1:</i> BIAsp 50 si el IMC > 30kg/m ² o BIAsp 70 si el IMC ≤ 30kg/m ² tres veces al día, dentro de los 5min antes de los alimentos. Si la glucosa en ayunas a la semana 2, 4 o 6 sobrepasaba 8mmol/l se cambio a BIAsp 30 antes de la cena. <i>Grupo 2:</i> BHI 30, administrada 30min antes del desayuno y la cena. El grupo de tratamiento con BIAsp inicio con 10% más de la dosis total diaria de insulina que el grupo con BHI. En parte porque la dosificación se distribuiría en 3 en lugar de 2 alimentos, distribución inicial de la dosis 40:30:40 desayuno, comida, cena <i>Objetivos de niveles de glucosa a los cuales se titularon las dosis de insulina:</i> glucosa en ayunas, preprandial y postprandial (5-8mmol/l)
RESULTADOS	<i>Glucémicos:</i> HbA1c, glucosa postprandial y en ayunas. <i>Peso:</i> no <i>Hipoglucemia:</i> episodios menores, mayores y únicamente síntomas.
NOTAS	<i>Calificación de la calidad del estudio:</i> 5 <i>Financiamiento:</i> novo nordisk A/S

ESTUDIO	Davies MJ, 2007
MÉTODO	<i>Diseño:</i> paralelo, prospectivo, aleatorizado. <i>Duración:</i> 4 meses <i>Aleatorización:</i> método adecuado <i>Cegamiento:</i> no, abierto <i>Intención a tratar:</i> si <i>Enmascaramiento de la asignación:</i> no
PARTICIPANTES	<i>País:</i> Reino Unido <i>Sitio:</i> monocéntrico. <i>Criterio de inclusión:</i> pacientes diabéticos mínimo 1 año, edad entre 30 y 80 años, que no se administren insulina y HbA1c >7% <i>Criterio de exclusión:</i> infarto al miocardio o accidente cerebrovascular en los 6 meses previos, enfermedad severa concurrente, creatinina sérica >150µmol/l, IMC >43.0kg/m ² , uso de insulina previa > 2 semanas. Mujeres con posibilidad de embarazarse sin tratamiento anticonceptivo adecuado. <i>Pacientes aleatorizados:</i> 82 <i>No. de pacientes/ grupo:</i> 27/ 29/ 26 <i>Abandonos/ Perdidas de seguimiento:</i> 0/ 5/ 2 <i>No. de pacientes/ grupo analizados:</i> 27/ 24/ 24 <i>Edad (años/media):</i> 57.4/ 57.9/ 56.1 <i>Sexo (% masculino):</i> 44.4/ 48.2/ 38.4 <i>Duración de la diabetes (años/media):</i> 9.1/ 7.3/ 10.0 <i>HbA1c inicial (%):</i> 9.0/ 10.0/ 10.0 <i>IMC inicial (kg/m²):</i> 30.2/ 32.6/ 31.5
INTERVENCIONES	<i>Grupo 1:</i> insulina bifásica humana 30/70 dos veces al día. <i>Grupo 2:</i> insulina NPH antes de acostarse. <i>Grupo 3:</i> insulina NPH antes de acostarse y repaglinida en las comidas. La metformina se continuó en todos los pacientes a dosis máximas toleradas. <i>Objetivos de niveles de glucosa a los cuales se titularon las dosis de insulina:</i> Insulina NPH titulada para alcanzar una glucosa en ayuno < 6.0mmol/l. Dosis de insulina bifásica matutina, glucosa post desayuno < 8.0mmol/l y pre cena < 6.0mmol/l. Dosis nocturna, glucosa a la hora de acostarse < 8.0mmol/l y en ayunas < 6.0mmol/l.
RESULTADOS	<i>Glucémicos:</i> HbA1c <i>Peso:</i> cambio en el peso <i>Hipoglucemia:</i> frecuencia de hipoglucemias
NOTAS	<i>Calificación de la calidad del estudio:</i> 3 <i>Financiamiento:</i> Novo Nordisk

ESTUDIO	Gao Y, 2008
MÉTODO	<p><i>Diseño:</i> cruzado 2 etapas, aleatorizado. <i>Duración:</i> 6 meses <i>Aleatorización:</i> método no adecuado <i>Cegamiento:</i> no, abierto <i>Intención a tratar:</i> sí <i>Enmascaramiento de la asignación:</i> no</p>
PARTICIPANTES	<p><i>País:</i> China <i>Sitio:</i> multicéntrico (3 centros) <i>Criterio de inclusión:</i> diabetes por al menos 2 meses de duración, HbA1c 1.1 a 1.7 veces el límite superior del rango normal de referencia e informe de consentimiento firmado. Los pacientes deben de haber estado usando mezcla de insulina humana 50 o 30, 2 veces al día como único tratamiento farmacológico para la diabetes por al menos 2 meses antes de la participación en el estudio. <i>Criterio de exclusión:</i> pacientes empleando hipoglucemiantes orales 60 días antes del inicio del estudio, dosis de insulina diaria > 2UI/kg, haber experimentado 2 o más episodios de hipoglucemia severa (requirió asistencia externa) en los 6 meses previos, IMC > 35kg/m², creatinina sérica mayor al límite superior normal, historial de clase III / IV de enfermedad cardíaca o trasplante renal, síntomas clínicos obvios de enfermedad del hígado, hepatitis, alanina transaminasa mayor a 3 veces el límite superior, alergia conocida a la insulina o a excipientes contenidos en sus productos o en terapia contra el cáncer a parte de células basales o células escamosas de cáncer de piel. Mujeres que no sigan un método anticonceptivo, embarazadas o lactancia. <i>Pacientes aleatorizados:</i> 120 <i>No. de pacientes/ grupo:</i> 6 tipo 1, 54 tipo 2 / 6 tipo 1, 54 tipo 2 <i>Abandonos/ Perdidas de seguimiento:</i> 3/2 <i>No. de pacientes/ grupo analizados:</i> 57/58 <i>Edad (años/media):</i> 54.3/57.2 <i>Sexo (% masculino):</i> 37/43 <i>Duración de la diabetes (años/media):</i> 11.8/10.9 <i>HbA1c inicial (%):</i> 8.10/8.03 <i>IMC inicial (kg/m²):</i> 24.5/24.4</p>
INTERVENCIONES	<p><i>Grupo 1:</i> Lispro Mix 50 durante 3 meses seguido de insulina humana Mix 50 por 3 meses. <i>Grupo 2:</i> insulina humana Mix 50 durante 3 meses seguido de Lispro Mix 50 por 3 meses. Lispro Mix 50 administrado 15min antes del desayuno y la cena con pluma. Insulina humana Mix 50, 30min antes del desayuno y la cena con pluma. <i>Objetivos de niveles de glucosa a los cuales se titularon las dosis de insulina:</i> según las necesidades individuales de cada paciente, pero a dosis similares entre insulinas.</p>
RESULTADOS	<p><i>Glucémicos:</i> HbA1c, glucosa en ayunas y 2h postprandial. <i>Peso:</i> no <i>Hipoglucemia:</i> episodios hipoglucémicos representados por glucosa sanguínea <3.5mmol/l, acompañada por síntomas o signos representativos. (episodios hipoglucémicos/paciente/30 días) <i>Calificación de la calidad del estudio:</i> 2 <i>Financiamiento:</i> Eli Lilly and Company</p>
NOTAS	

ESTUDIO	Goudswaard AN, 2004
METODO	<i>Diseño:</i> paralelo, aleatorizado <i>Duración:</i> 12 meses <i>Aleatorización:</i> método adecuado <i>Cegamiento:</i> no, abierto <i>Intención a tratar:</i> no especificado <i>Enmascaramiento de la asignación:</i> si
PARTICIPANTES	<i>País:</i> Los Países Bajos <i>Sitio:</i> no especificado <i>Criterio de inclusión:</i> pacientes diabéticos tipo 2 < 76 años, HbA1c \geq 7.0% a pesar de tratamiento con ambos sulfonilureas y metformina a dosis máximas tolerables, que deseaban comenzar tratamiento con insulina y sus médicos les recomendaron un control glucémico mas ajustado. <i>Criterio de exclusión:</i> comorbilidad severa (padecer alguna enfermedad que sobrepase el impacto de la diabetes o este asociada a una corta esperanza de vida), insuficiente comprensión del holandés para seguir las instrucciones. <i>Pacientes aleatorizados:</i> 69 <i>No. de pacientes/ grupo:</i> no especificado. <i>Abandonos/ Perdidas de seguimiento:</i> 5 <i>No. de pacientes/ grupo analizados:</i> 33/31 <i>Edad (años/media):</i> 58.6/58.3 <i>Sexo (% masculino):</i> 54/42 <i>Duración de la diabetes (años/media):</i> 7.2/7.7 <i>HbA1c inicial (%):</i> 8.3/8.8 <i>IMC inicial (kg/m²):</i> 33.2/28.5
INTERVENCIONES	<i>Grupo 1:</i> insulina NPH antes de acostarse más ambos sulfonilurea y metformina a dosis máximas tolerables. <i>Grupo 2:</i> insulina premezclada 30% soluble y 70% insulina NPH, antes del desayuno y la cena. <i>Objetivos de niveles de glucosa a los cuales se titularon las dosis de insulina:</i> glucosa en ayunas entre 4.0 y 7.0mmol/l y postprandial entre 4.0 y 10.0 mmol/l
RESULTADOS	<i>Glucémicos:</i> HbA1c <i>Peso:</i> peso <i>Hipoglucemia:</i> frecuencia y severidad de la hipoglucemia.
NOTAS	<i>Calificación de la calidad del estudio:</i> 3 <i>Financiamiento:</i> no especificado.

ESTUDIO	Kilo C, 2003
MÉTODO	<i>Diseño:</i> paralelo, aleatorizado. <i>Duración:</i> 3 meses <i>Aleatorización:</i> método no establecido <i>Cegamiento:</i> no, abierto <i>Intención a tratar:</i> no especificado <i>Enmascaramiento de la asignación:</i> no
PARTICIPANTES	<i>País:</i> EUA <i>Sitio:</i> multicéntrico (25 centros) <i>Criterio de inclusión:</i> diabéticos tipo 2, edad ≥ 18 años, peso ≤ 100 kg, IMC ≤ 40 kg/m ² , A1C $\geq 7.5\%$, tratamiento previo ≥ 3 meses con metformina en monoterapia o en combinación con sulfonilureas o repaglinida. <i>Criterio de exclusión:</i> daño hepático (alanina aminotransferasa o alcalina fosfatasa 2 veces el límite superior normal o función renal dañada (creatinina sérica ≥ 1.4 mg/dl para mujeres, ≥ 1.5 mg/dl para hombres) o padecimiento cardíaco significativo (falla descompensante del corazón, NYHA clase III o IV, angina pectoris inestable, o infarto al miocardio dentro de los 12 meses previos <i>Pacientes aleatorizados:</i> 140 <i>No. de pacientes/ grupo:</i> 46/47/47 <i>Abandonos/ Perdidas de seguimiento:</i> 4/4/1 <i>No. de pacientes/ grupo analizados:</i> 42/43/46 <i>Edad (años/media):</i> 57.2/55.1/55.4 <i>Sexo (% masculino):</i> 54/40/62 <i>Duración de la diabetes (años/media):</i> 10.4/10.7/8.4 <i>A1C inicial (%):</i> 9.5/9.5/9.3 <i>IMC inicial (kg/m²):</i> 30.4/30.4/30.6
INTERVENCIONES	<i>Grupo 1:</i> metformina mas insulina bifásica aspart (NovoLog Mix70/30) administrada dentro de los 10min antes de la cena. <i>Grupo 2:</i> metformina mas insulina NPH (Novolin N) a la hora de acostarse (10pm) <i>Grupo 3:</i> metformina mas insulina humana bifásica (Novolin 70/30) administrada 30min antes de la cena. Las 3 insulinas fueron administradas con NovoPen 3 <i>Objetivos de niveles de glucosa a los cuales se titularon las dosis de insulina:</i> 90-126mg/dl de glucosa en ayunas.
RESULTADOS	<i>Glucémicos:</i> A1C, glucosa en ayunas y perfil glucémico de 8 puntos. <i>Peso:</i> peso <i>Hipoglucemia:</i> episodios mayores, menores, sintomáticos y nocturnos.
NOTAS	<i>Calificación de la calidad del estudio:</i> 3 <i>Financiamiento:</i> novo nordisk pharmaceuticals

ESTUDIO	McNally, 2007
MÉTODO	<i>Diseño:</i> cruzado en dos etapas, aleatorizado. <i>Duración:</i> 8 meses. <i>Aleatorización:</i> método adecuado <i>Cegamiento:</i> doble ciego <i>Intención a tratar:</i> si <i>Enmascaramiento de la asignación:</i> si
PARTICIPANTES	<i>País:</i> Inglaterra. <i>Sitio:</i> multicéntrico (18 centros) <i>Criterio de inclusión:</i> diabéticos tipo 2, IMC < 40kg/m ² , A1C < 9.5%, tratados previamente con insulina por al menos 6 meses, pacientes con hipoglucemia severa o inadvertida no fueron excluidos. <i>Criterio de exclusión:</i> no especificado. <i>Pacientes aleatorizados:</i> 160 <i>No. de pacientes/ grupo:</i> 80/80 <i>Abandonos/ Perdidas de seguimiento:</i> 17/7 <i>No. de pacientes/ grupo analizados:</i> 63/73 (completed) <i>Edad (años/media):</i> 61.8/62.7 <i>Sexo (% masculino):</i> 61.2/78.7 <i>Duración de la diabetes (años/media):</i> 11.5/12.1 <i>A1c base inicial (%):</i> 7.5/7.5 <i>IMC inicial (kg/m²):</i> 29.7/30.5
INTERVENCIONES	<i>Grupo 1:</i> BIAsp 30 100UI/ml, 1 etapa (16 semanas) seguida de BHI 30 100UI/ml, 2 etapa (16 semanas) <i>Grupo 2:</i> BHI 30, 1 etapa (16 semanas) seguida de BIAsp 30, 2 etapa (16 semanas). Ambas insulinas administradas con Novo Pen 3, cartucho de 3ml, inmediatamente antes del desayuno y la cena <i>Objetivos de niveles de glucosa a los cuales se titularon las dosis de insulina:</i> glucosa en ayunas y preprandrial 5–7mmol/l.
RESULTADOS	<i>Glucémicos:</i> A1c <i>Peso:</i> peso e IMC <i>Hipoglucemia:</i> episodios hipoglucémicos severos, menores, sintomáticos y nocturnos.
NOTAS	<i>Calificación de la calidad del estudio:</i> 5 <i>Financiamiento:</i> no especificado (novo nordisk)

ESTUDIO	NCT00476437, 2008
MÉTODO	<i>Diseño:</i> paralelo, aleatorizado <i>Duración:</i> 4 meses <i>Fase:</i> 3a <i>Aleatorización:</i> método no adecuado <i>Cegamiento:</i> no, abierto <i>Intención a tratar:</i> no especificado <i>Enmascaramiento de la asignación:</i> no
PARTICIPANTES	<i>País:</i> Japón <i>Sitio:</i> multicéntrico (7 centros) <i>Criterio de inclusión:</i> diabéticos tipo 2, ambos sexos ≥ 20 años, HbA1c $< 11.0\%$, IMC $< 30.0\text{kg/m}^2$, Tratamiento actual con insulina premezclada/ bifásica humana proporción 3:7 o análogas NovoRapid 30Mix/Humalog Mix25 en régimen de dos veces al día antes del desayuno y la cena ≥ 8 semanas. Pacientes que puedan y deseen realizar monitoreo de glucosa por ellos mismos y de consumir 3 alimentos principales al día (desayuno, comida y cena) <i>Criterio de exclusión:</i> no especificado <i>Pacientes aleatorizados:</i> 81 <i>No. de pacientes/ grupo:</i> 54/27 <i>Abandonos/ Perdidas de seguimiento:</i> 1/1 <i>No. de pacientes/ grupo analizados:</i> 53/26 <i>Edad (años/media):</i> 63.0/60.9 <i>Sexo (% masculino):</i> 53 7/55.6 <i>Duración de la diabetes (años/media):</i> 18.51/17.97 <i>HbA1c inicial (%):</i> 7.74/7.95 <i>IMC inicial (kg/m²):</i> 23.49/22.23
INTERVENCIONES	<i>Grupo 1:</i> BIAsp 50 administrada con pluma inmediatamente antes del desayuno y la cena. <i>Grupo 2:</i> BHI 50 administrada con pluma 30min antes del desayuno y la cena. <i>Objetivos de niveles de glucosa a los cuales se titularon las dosis de insulina:</i> según el criterio de los investigadores.
RESULTADOS	<i>Glucémicos:</i> HbA1c, glucosa en ayunas y postprandial, perfil glucémico. <i>Peso:</i> si <i>Hipoglucemia:</i> episodios mayores, menores, sintomáticos, bioquímicos y nocturnos (23:00-6:00hrs)
NOTAS	<i>Calificación de la calidad del estudio:</i> 3 <i>Financiamiento:</i> novo nordisk

ESTUDIO	Olsson PO, 2002
MÉTODO	<i>Diseño:</i> paralelo, aleatorizado. <i>Duración:</i> 6 meses <i>Aleatorización:</i> método no establecido <i>Cegamiento:</i> no, abierto <i>Intención a tratar:</i> no especificada <i>Enmascaramiento de la asignación:</i> no
PARTICIPANTES	<i>País:</i> Suecia <i>Sitio:</i> no especificado <i>Criterio de inclusión:</i> diabéticos tipo 2 referidos de atención primaria, que muestren falla con hipoglucemiantes orales, HbA1c (7-10%), tratándose por al menos 12 meses. <i>Criterio de exclusión:</i> no especificado. <i>Pacientes aleatorizados:</i> 16 <i>No. de pacientes/ grupo:</i> 8/8 <i>Abandonos/ Perdidas de seguimiento:</i> no especificado <i>No. de pacientes/ grupo analizados:</i> no especificado <i>Edad (años/media):</i> 62 años <i>Sexo (n):</i> 6 hombres y 10 mujeres <i>Duración de la diabetes (años/media):</i> no especificado <i>HbA1c inicial (%):</i> 8.3/8.3 <i>IMC inicial (kg/m²):</i> 24.3/ 25.1
INTERVENCIONES	<i>Grupo 1:</i> combinación premezclada de 30% insulina regular humana y 70% insulina NPH (Mixtard 30/70 Penset) administrada 30min antes del desayuno y la cena. <i>Grupo 2:</i> insulina NPH (Insulatard Penset) antes de dormir mas sulfonilureas. <i>Objetivos de niveles de glucosa a los cuales se titularon las dosis de insulina:</i> glucosa preprandial (4-7mmol/l) y postprandial 1.5-2h después de comer (menos de 10mmol/l)
RESULTADOS	<i>Glucémicos:</i> HbA1c <i>Peso:</i> peso <i>Hipoglucemia:</i> no
NOTAS	<i>Calificación de la calidad del estudio:</i> 1 <i>Financiamiento:</i> no especificado

ESTUDIO	Roach, Trautmann 1999
MÉTODO	<p><i>Diseño:</i> cruzado en dos etapas, aleatorizado. <i>Duración:</i> 6 meses <i>Aleatorización:</i> método no establecido <i>Cegamiento:</i> no, abierto <i>Intención a tratar:</i> si <i>Enmascaramiento de la asignación:</i> no</p>
PARTICIPANTES	<p><i>País:</i> Alemania, Hungría, Los Países Bajos, Suiza e Inglaterra. <i>Sitio:</i> multinacional, multicéntrico (20 centros) <i>Criterio de inclusión:</i> diabéticos tipo 1 y 2 entre 18 y 70 años, tratados previamente con insulina humana 2 veces al día por al menos 4 meses. <i>Criterio de exclusión:</i> HbA1c >9.2%, enfermedad renal, hepática o cardíaca significativa, cáncer, abuso de alcohol o drogas, alergia a la insulina, hipoglucemia severa recurrente, anemia o hemoglobinopatía. Pacientes tratados con hipoglucemiantes orales, glucocorticoides sistémicos o dosis de insulina mayores a 2.0UI/kg por día. <i>Pacientes aleatorizados:</i> tipo 1 y 2 100 <i>No. de pacientes/grupo:</i> tipo 2 34/29 <i>Abandonos/Perdidas de seguimiento:</i> tipo 1 y 2 3 <i>No. de pacientes/grupo analizados:</i> no especificado <i>Edad (años/media):</i> tipo 2 58.0/60.2 <i>Sexo (% masculino):</i> tipo 2 52.9/41.3 <i>Duración de la diabetes (años/media):</i> tipo 2 12.2/13.1 <i>HbA1c inicial (%):</i> no especificado <i>IMC inicial (kg/m²):</i> tipo 2 28.4/28.4</p>
INTERVENCIONES	<p><i>Grupo 1:</i> insulina Lispro Mix 50 antes del desayuno e insulina Lispro Mix 25 antes de la cena por 3 meses, seguido de insulina humana 50/50 antes del desayuno e insulina humana 30/70 antes de la cena por 3 meses. <i>Grupo 2:</i> insulina humana 50/50 antes del desayuno e insulina humana 30/70 antes de la cena por 3 meses, seguido de insulina Lispro Mix 50 antes del desayuno e insulina Lispro Mix 25 antes de la cena por 3 meses. Las insulinas Lispro Mix con administración inmediatamente antes de los alimentos y las humanas entre 30-45min antes de los alimentos. <i>Objetivos de niveles de glucosa a los cuales se titularon las dosis de insulina:</i> glucosa en ayunas ≤ 7.8mmol/l y glucosa post prandial 2h ≤ 10mmol/l. A menos que se produzca hipoglucemia.</p>
RESULTADOS	<p><i>Glucémicos:</i> HbA1c, glucosa en ayunas y postprandial. <i>Peso:</i> peso <i>Hipoglucemia:</i> episodios hipoglucémicos sintomáticos o glucosa < 3.0mmol/l y episodios nocturnos.</p>
NOTAS	<p><i>Calificación de la calidad del estudio:</i> 2 <i>Financiamiento:</i> Ely Lilly and Company</p>

ESTUDIO	Roach, Yue 1999
METODO	<i>Diseño:</i> cruzado en 2 etapas, aleatorizado <i>Duración:</i> 6 meses <i>Aleatorización:</i> método no establecido <i>Cegamiento:</i> no, abierto <i>Intención a tratar:</i> si <i>Enmascaramiento de la asignación:</i> no
PARTICIPANTES	<i>País:</i> España, Sudáfrica e Inglaterra. <i>Sitio:</i> multinacional, multicéntrico (12 centros) <i>Criterio de inclusión:</i> diabéticos tipo 2 según criterios de OMS, edad entre 18 y 75 años y terapia previa con insulina, empleando mezclas de insulina de acción corta o rápida (insulina regular o lispro) e insulina de acción intermedia o prolongada 2 veces al día (auto mezclada o manufacturada) por lo menos 30 días antes de la inclusión en el estudio. <i>Criterio de exclusión:</i> HbA1 > 9.2%, enfermedad renal, hepática o cardíaca significativa, cáncer, abuso de alcohol o drogas, alergia a la insulina, hipoglucemia severa recurrente, anemia, hemoglobinopatía, retinopatía proliferativa o IMC > 35kg/m ² , mujeres lactando, embarazadas o intentando embarazarse o haber sido tratados con hipoglucemiantes orales, glucocorticoides sistémicos o recibir dosis de insulina > 2.0UI/kg. <i>Pacientes aleatorizados:</i> 89 <i>No. de pacientes/ grupo:</i> 44/45 <i>Abandonos/ Perdidas de seguimiento:</i> 3/6 <i>No. de pacientes/ grupo analizados:</i> 41/39 <i>Edad (años/media):</i> 56.5/57.4 <i>Sexo (% masculino):</i> 52.2/42.2 <i>Duración de la diabetes (años/media):</i> 12.8/11.5 <i>HbA1c inicial (%):</i> no especificado <i>IMC inicial (kg/m²):</i> 28.3/29.4
INTERVENCIONES	<i>Grupo 1:</i> Humalog Mix 25 (Eli Lilly, Indianapolis, IN) durante 3 meses, seguido de insulina humana 30/70 (Humulin 70/30, Eli Lilly) durante 3 meses. <i>Grupo 2:</i> insulina humana 30/70 (Humulin 70/30) durante 3 meses, seguido de Humalog Mix 25 durante 3 meses. Ambos administrados antes del desayuno y de la cena; Humulin 70/30, 30min antes y Humalog Mix 25, 5min antes. <i>Objetivos de niveles de glucosa a los cuales se titularon las dosis de insulina:</i> no especificado
RESULTADOS	<i>Glucémicos:</i> HbA1c, glucosa postprandial y en ayunas. <i>Peso:</i> peso <i>Hipoglucemia:</i> episodios hipoglucémicos.
NOTAS	<i>Calificación de la calidad del estudio:</i> 3 <i>Financiamiento:</i> Eli Lilly and Company.

ESTUDIO	Stehouwer M. 2003
MÉTODO	<i>Diseño:</i> paralelo, aleatorizado. <i>Duración:</i> 9 meses <i>Aleatorización:</i> método adecuado <i>Cegamiento:</i> no, abierto <i>Intención a tratar:</i> no especificado <i>Enmascaramiento de la asignación:</i> si
PARTICIPANTES	<i>País:</i> Los Países Bajos <i>Sitio:</i> multicéntrico (28 centros) <i>Criterio de inclusión:</i> diabéticos tipo 2, HbA1c >7.0% con dieta e hipoglucemiantes orales (por lo menos 3 tabletas de sulfonilureas y 1g de metformina), edad 40-70 años e IMC 25-40kg/m ² <i>Criterio de exclusión:</i> no especificado <i>Pacientes aleatorizados:</i> 261 <i>No. de pacientes/ grupo:</i> 86/88/87 <i>Abandonos/ Perdidas de seguimiento:</i> no especificado <i>No. de pacientes/ grupo analizados:</i> no especificado <i>Edad (años/media):</i> 57.6/58.4/57.7 <i>Sexo (% masculino):</i> 52.32/48.86/49.42 <i>Duración de la diabetes (años/media):</i> 8.1/7.9/7.6 <i>HbA1c inicial (%):</i> 9.4/9.4/9.4 <i>IMC inicial (kg/m²):</i> 29.8/29.2/29.7
INTERVENCIONES	<i>Grupo 1:</i> glimepirida + NPH antes de acostarse <i>Grupo 2:</i> NPH, 2 veces al día <i>Grupo 3:</i> insulina premezclada de acción corta e intermedia, 2 veces al día. <i>Objetivos de niveles de glucosa a los cuales se titularon las dosis de insulina:</i> glucosa en ayunas 4.0 a 7.4mmol/l, glucosa postprandial 4.0 a 10.0mmol/l, objetivo terapéutico HbA1c ≤ 6.5%
RESULTADOS	<i>Glucémicos:</i> HbA1c <i>Peso:</i> peso <i>Hipoglucemia:</i> episodios menores y severos
NOTAS	<i>Calificación de la calidad del estudio:</i> 4 <i>Financiamiento:</i> AVENTIS, Hoevelaken, The Netherlands.

ESTUDIO	Wolffenbuttel B, 1996
MÉTODO	<i>Diseño:</i> paralelo, aleatorizado. <i>Duración:</i> 6 meses <i>Aleatorización:</i> método no establecido <i>Cegamiento:</i> no especificado <i>Intención a tratar:</i> si <i>Enmascaramiento de la asignación:</i> no
PARTICIPANTES	<i>País:</i> Países Bajos <i>Sitio:</i> monocéntrico <i>Criterio de inclusión:</i> diabéticos tipo 2 con control pobre (promedio de las últimas 3 tomas de glucosa en ayunas dentro 2 meses > 8.0mmol/l y HbA1c > 8.0%), a pesar de dieta y dosis máximas de hipoglucemiantes orales. Ningún paciente padecía hipertensión severa no tratada, deterioro de la función renal, ni estaba en tratamiento con corticosteroides. <i>Criterio de exclusión:</i> padecimientos cardíacos, hepáticos, renales u otro padecimiento metabólico. <i>Pacientes aleatorizados:</i> 95 <i>No. de pacientes/grupo:</i> 34/28/33 <i>Abandonos/ Perdidas de seguimiento:</i> 7 <i>No. de pacientes/grupo analizados:</i> 34/19/22/20 <i>Edad (años/media):</i> 68 <i>Sexo (% masculino):</i> 38.9 <i>Duración de la diabetes (años/mediana):</i> 9 <i>HbA1c inicial (%):</i> 11.2/10.5/11.1 <i>IMC inicial (kg/m²):</i> 26.0
INTERVENCIONES	<i>Grupo 1:</i> insulina premezclada humana 30/70 (Mixtard 30/70) 30min antes del desayuno y la cena. <i>Grupo 2:</i> insulina NPH 1 vez al día a la hora de acostarse (10:00pm) más glibenclamida 10mg, 5min antes del desayuno y 5mg, 5min antes de la cena <i>Grupo 3:</i> insulina NPH 1 vez al día, 30min antes del desayuno mas glibenclamida 10mg antes del desayuno y 5mg antes de la cena. <i>Grupo 4:</i> si los niveles de glucosa excedían constantemente 10.0mmol/l en los grupos 2 y 3 con 1 admón. de insulina NPH al día, se cambió a un régimen de insulina NPH 2 veces al día antes del desayuno y la cena continuando con glibenclamida. <i>Objetivos de niveles de glucosa a los cuales se titularon las dosis de insulina:</i> glucosa en ayunas < 7.0mmol/l, glucosa preprandial < 10.0mmol/l y HbA1c < 8.0%
RESULTADOS	<i>Glucémicos:</i> glucosa en ayunas, promedio diario de glucosa y HbA1c <i>Peso:</i> peso <i>Hipoglucemia:</i> 1 episodio severo
NOTAS	<i>Calificación de la calidad del estudio:</i> 2 <i>Financiamiento:</i> Diabetes Research Foundation (Diabetes Fonds Nederland)

ESTUDIO	Yamada, 2007
MÉTODO	<i>Diseño:</i> paralelo, prospectivo, aleatorizado. <i>Duración:</i> 4 meses. <i>Aleatorización:</i> método adecuado <i>Cegamiento:</i> no, abierto <i>Intención a tratar:</i> no especificado. <i>Enmascaramiento de la asignación:</i> no
PARTICIPANTES	<i>País:</i> Japón <i>Sitio:</i> monocéntrico <i>Criterio de inclusión:</i> diabéticos tipo 2 tratados previamente con insulina humana premezclada 70/30 o 50/50, 2 veces al día, mínimo durante 3 meses y HbA1c > 6.5%. <i>Criterio de exclusión:</i> pacientes positivos a los anticuerpos anti-glutámicos ácido descaboxilasa (GAD) sin importar si eran o no, no insulino dependientes, pacientes con proteinuria >1.0 g/día, creatinina sérica >1.5mg/dL(hombres) o 1.2mg/dL (mujeres), elevación anormal de aspartato aminotransferasa (AST) / alanina aminotransferasa (ALT) (>3 veces el límite superior normal), retinopatía proliferativa, infarto al miocardio o ataque en los 6 meses previos a la entrada del estudio, hipertensión severa (presión sanguínea sistólica / diastólica > 180/100mmHg). <i>Pacientes aleatorizados:</i> 30 <i>No. de pacientes/ grupo:</i> 15/15 <i>Abandonos/ Perdidas de seguimiento:</i> no especificado <i>No. de pacientes/ grupo analizados:</i> no especificado <i>Edad (años/media):</i> 66.0/66.3 <i>Sexo (% masculino):</i> 80/73.3 <i>Duración de la diabetes (años/media):</i> 13.7/15.9 <i>HbA1c inicial (%):</i> 7.59/7.33 <i>IMC inicial (kg/m²):</i> 27.0/23.8
INTERVENCIONES	<i>Grupo 1:</i> insulina análoga Lispro 50/50 premezclada, 2 veces al día. <i>Control:</i> insulina humana 70/30 o 50/50 premezclada, 2 veces al día. <i>Objetivos de niveles de glucosa a los cuales se titularon las dosis de insulina:</i> glucosa postprandrial < 180mg/dLy glucosa en ayunas < 130mg/dL.
RESULTADOS	<i>Glucémicos:</i> HbA1c, glucosa en ayunas. <i>Peso:</i> IMC <i>Hipoglucemia:</i> episodios hipoglucémicos severos.
NOTAS	<i>Calificación de la calidad del estudio:</i> 3 <i>Financiamiento:</i> no especificado.

ESTUDIO	Yki-Järvinen H, 1992
MÉTODO	<i>Diseño:</i> paralelo, aleatorizado. <i>Duración:</i> 3 meses. <i>Aleatorización:</i> método no establecido <i>Cegamiento:</i> no especificado <i>Intención a tratar:</i> no especificado <i>Enmascaramiento de la asignación:</i> no
PARTICIPANTES	<i>País:</i> Finlandia <i>Sitio:</i> multicéntrico (6 centros) <i>Criterio de inclusión:</i> diabéticos tipo 2, edad entre 40 y 70 años, IMC < 35kg/m ² y peso estable por al menos 6 meses, glucosa en ayunas > 8mmol/l, padecer la enfermedad por mas de 3 años, terapia previa con dosis máximas de glipizide o glyburide sola o en combinación con melformina, concentración sérica en ayunas de péptido C > 0.33nmol/l <i>Criterio de exclusión:</i> falla congestiva de corazón, infarto al miocardio o ataque durante los 6 meses previos, epilepsia u otro padecimiento severo, padecimiento del hígado, nefropatía, retinopatía proliferativa o maculopatía severa, tratamiento previo con insulina por mas de 2 semanas, consumo excesivo de alcohol, trabajo nocturno, triglicéridos > 5mmol/l y presencia de anticuerpos de células de isletas. <i>Pacientes aleatorizados:</i> 149 <i>No. de pacientes/ grupo:</i> 32/28/29/30/30 <i>Abandonos/ Perdidas de seguimiento:</i> 4 <i>No. de pacientes/ grupo analizados:</i> no especificado <i>Edad (años/media):</i> 59/60/59/60/59 <i>Sexo (% masculino):</i> 37 5/53 5/41.3/60/36.6 <i>Duración de la diabetes (años/media):</i> 11/10/10/11/10 <i>HbA1c inicial (%):</i> no especificado <i>IMC inicial (kg/m²):</i> 27.6/27.9/28 7/28 8/28.6
INTERVENCIONES	<i>Grupo 1:</i> hipoglucemiantes orales mas insulina NPH antes del desayuno. <i>Grupo 2:</i> hipoglucemiantes orales mas insulina NPH a las 9pm. <i>Grupo 3:</i> insulina NPH e insulina regular ratio 70/30 antes del desayuno y antes de la cena (4pm), sin hipoglucemiantes orales. <i>Grupo 4:</i> insulina NPH 9pm e insulina regular antes del desayuno, comida y cena, sin hipoglucemiantes orales. <i>Control:</i> hipoglucemiantes orales sin ningún cambio. Insulinas administradas 30min antes de los alimentos y admón. de NPH en el muslo. <i>Objetivos de niveles de glucosa a los cuales se titularon las dosis de insulina:</i> glucosa en ayunas < 126mg/dl y postprandial < 180mg/dl
RESULTADOS	<i>Glucémicos:</i> HbA1c, perfil glucémico (8 puntos), promedio diurno de glucosa. <i>Peso:</i> peso <i>Hipoglucemia:</i> episodios sintomáticos y frecuencia de concentración de glucosa < 4mmol/l
NOTAS	<i>Calificación de la calidad del estudio:</i> 1 <i>Financiamiento:</i> The Finnish State Medical Research Council, The Sigrid Juselius Foundation (Helsinki) y novo nordisk (Copenhagen, Denmark)

Características de los estudios excluidos:

ESTUDIO	RAZÓN DE EXCLUSIÓN
Aronoff 1994	Insulina premezclada vs Insulina mezclada por el paciente
Cobden 2007	Estudio de cohortes y subcohortes
Coscelli 1992	Insulina premezclada vs Insulina mezclada por el paciente
CTregistry ID#4269 2006	No es ECA, no comparativo
CTregistry ID#4286 2006	No es ECA, no comparativo
Cucinotta 1991	Insulina premezclada vs Insulina mezclada por el paciente
Dunbar 1994	Insulina premezclada administrada con pluma vs Insulina mezclada por el paciente administrada con jeringa
Garber 2006	Estudio observacional
García de Los Ríos 2007	Estudio observacional
Gerstein 2008	Estudio de farmacocinética y/o farmacodinamia
Iwamoto 2002	No es ECA
Jacobsen 2000	Individuos sanos
Jang 2008	Estudio observacional
Niskanen 2004	Insulina premezclada análoga vs Insulina premezclada análoga
Ohkubo 1995	Estudio de cohortes
Patel 2008	Estudio de farmacocinética y/o farmacodinamia
Roach 2003	Insulina premezclada análoga vs Insulina premezclada análoga
Schernthaner 2004	Estudio de cohortes
Sharma 2008	Estudio observacional
Shestakova 2007	Estudio observacional
Shichiri 2000	Estudio de cohortes
Su 2003	Insulina premezclada humana vs Insulina premezclada humana
Tominaga 1999	Estudio de cohortes
Yki-Jarvinen 1999	Las intervenciones no son de interés

Características de los estudios en progreso:

ESTUDIO	NCT00807092 2008
TÍTULO	Comparing the efficacy and safety of biphasic insulin aspart 30 and biphasic human insulin 30 on blood sugar control in type 2 diabetics (Nil)
MÉTODOS	<i>Diseño:</i> paralelo <i>Fase:</i> IV <i>Duración:</i> aprox. 11 meses <i>Aleatorización:</i> si <i>Cegamiento:</i> no, abierto <i>Intención a tratar:</i> no especificado
PARTICIPANTES	<i>Pais:</i> China <i>Sitio:</i> no especificado <i>Criterio de inclusión:</i> ambos sexos, edad de 18 a 80 años, diabéticos tipo 2 diagnóstico de por lo menos 6 meses, no usar insulina (≤ 1 semana de uso diario de insulina), tratamiento con metformina como monoterapia o en combinación con otros hipoglucemiantes orales por al menos 3 meses previos al estudio, dosis actual de metformina ≥ 1000 mg/día al menos 2 semanas, que por lo menos 1 de los hipoglucemiantes orales sea la mitad de la dosis máxima recomendada por al menos 2 semanas, HbA1c entre 7.5-11 0%, IMC entre 18.5 - 35 0kg/m ² , ser capaz y desear realizar CGMS y SMBG. <i>Criterio de exclusión:</i> conocimiento o sospecha de alergia a los productos del estudio o productos relacionados, cualquier contraindicación con metformina, recibir fármaco experimental dentro de los 3 meses previos a este estudio, cualquier historia de terapia crónica de insulina (más de 1 semana de uso diario), tratamiento sistémico con TZD por más de 1 mes dentro de los 6 meses previos al estudio, embarazo, lactancia o no desear emplear un método anticonceptivo adecuado.
INTERVENCIÓN	<i>Experimental A:</i> BIAsp30 antes del desayuno y la cena mas metformina. <i>Experimental B:</i> BHI30 antes del desayuno y la cena mas metformina.
RESULTADOS	<i>Primario:</i> media IAUC de glucosa postprandial (0-4h) de los 3 alimentos principales, determinados por sistema de monitoreo de glucosa continuo (CGMS) después de 6 semanas.
FECHA DE INICIO	12.Dic.2008
CONTACTO	clinicaltrials@novonordisk.com
NOTAS	<i>Financiamento:</i> novo nordisk A/S

ESTUDIO	NCT00842361 2009
TÍTULO	Comparison of NN5401 versus biphasic insulin aspart 30 on a twice daily regimen in subjects with type 2 diabetes mellitus.
MÉTODOS	<i>Diseño:</i> paralelo <i>Fase:</i> II <i>Duración:</i> aprox. 5 meses <i>Aleatorización:</i> si <i>Cegamiento:</i> no, abierto <i>Intención a tratar:</i> no especificado
PARTICIPANTES	<i>Sitio:</i> Japón. <i>Criterio de inclusión:</i> ambos sexos, edad 20 años y mayores, diabéticos tipo 2, tratamiento actual con insulina análoga de acción prolongada/ insulina de acción intermedia o insulina premezclada/ insulina análoga premezclada en un régimen de 2 veces al día por 12 semanas o mas, con una dosis estable en las últimas 4 semanas, HbA1C menor a 10.0% <i>Criterio de exclusión:</i> conocimiento de hipoglucemia inadvertida o hipoglucemia mayor recurrente, tratamiento actual con una dosis total de insulina de mas de 100UI/día, tratamiento actual o pretender iniciar con corticoesteroides sistémicos, tratamiento con hipoglucemiantes orales dentro de las últimas 12 semanas previas al screening.
INTERVENCIÓN	<i>Experimental A:</i> NN540, administrar inmediatamente antes del desayuno y la cena. <i>Comparador B:</i> BIAsp30, administrar inmediatamente antes del desayuno y la cena.
RESULTADOS	Primario: incidencia de episodios hipoglucémicos durante las 6 semanas de tratamiento.
FECHA DE INICIO	22.Enero.2009
CONTACTO	clinicaltrials@novonordisk.com
NOTAS	<i>Financiamiento:</i> novo nordisk A/S

TABLAS ADICIONALES

Estrategia de búsqueda en las bases electrónicas

Tabla 1: MEDLINE 1991-2008

- Humulin 70/30 **txt.**
- Humulin 50/50 **txt**
- NovoLog Mix **txt**
- Humalog Mix 75/25 **txt**
- "Diabetes Mellitus, Type 2"[**Mesh**] AND "insulin, Asp(B28)- "[**Substance Name**]
- premixed*insulin AND diabetes **txt.**
- glycohemoglobin OR hemoglobin A1c OR HbA1c AND "premixed insulin"
txt
- glycohemoglobin OR hemoglobin A1c OR HbA1c AND "biphasic insulin"
txt
- "Diabetes Mellitus, Type 2"[**Mesh**] AND "basal insulin "[**Substance Name**]
- "Clinical Trial "[**Publication Type**] AND "Diabetes Mellitus, Type 2"[**Mesh**]
AND "premixed insulin"
- "Clinical Trial "[**Publication Type**] AND "Diabetes Mellitus, Type 2"[**Mesh**]
AND "biphasic insulin"
- "Randomized Controlled Trial "[**Publication Type**] AND "Diabetes Mellitus,
Type 2"[**Mesh**] AND "premixed insulin"
- ("Randomized Controlled Trial "[**Publication Type**] AND "Diabetes
Mellitus, Type 2"[**Mesh**]) AND "biphasic insulin"
- "Randomized Controlled Trial "[**Publication Type**] AND "Diabetes Mellitus,
Type 2"[**Mesh**] AND "Insulin, NPH"[**Mesh**]
- "Hypoglycemia"[**Mesh**] AND "Diabetes Mellitus, Type 2"[**Mesh**] AND
"premixed insulin"
- "Hypoglycemia"[**Mesh**] AND "Diabetes Mellitus, Type 2"[**Mesh**] AND
"biphasic insulin"
- ("Randomized Controlled Trial "[**Publication Type**] AND "Diabetes
Mellitus, Type 2"[**Mesh**]) AND "Hypoglycemia"[**Mesh**]
- "Insulin, NPH"[**Mesh**] AND "Diabetes Mellitus, Type 2"[**Mesh**]

Tabla 2: EMBASE 1988-2008

- diabetes and "premixed insulin".ab. narrow isophane insulin
- Diabetes and "biphasic insulin".ab. limit 1 to (human and yr="1991 - 2008") and "non insulin dependent diabetes mellitus" [Subjects]
- Humulin 70/30 - drug trade name
- Humulin 50/50 - drug trade name
- NovoLog Mix - drug trade name
- Humalog Mix 75 25 - drug trade name
- Insulin, NPH and Diabetes Mellitus, Type 2.ab. limit to (human and yr="1991 - 2008")
- isophane insulin and diabetes.ab limit to (human and yr="1991 - 2008")
- Hypoglycemia.tw. and diabetes.ab. and "premixed insulin".ab
- diabetes and "premixed insulin".ab. limit to (human and yr="1991 - 2008")

Tabla 3: THE COCHRANE CENTRAL REGISTER OF CONTROLLED TRIALS

- "diabetes mellitus type 2 in Title, Abstract or Keywords and "premixed insulin" in Title, Abstract or Keywords and randomized controlled trial in Publication Type in Cochrane Central Register of Controlled Trials"
- "Diabetes mellitus type 2 in Title, Abstract or Keywords and Insulin NPH in Title, Abstract or Keywords and randomized controlled clinical trial in Publication Type, from 1991 to 2008 in Cochrane Central Register of Controlled Trials"
- "diabetes mellitus type 2 in Title, Abstract or Keywords and "biphasic insulin" in Title, Abstract or Keywords and randomized controlled trial in Publication Type, from 1991 to 2008 in Cochrane Central Register of Controlled Trials"

Tabla 4: www.clinicaltrials.gov

- Interventional Studies | diabetes mellitus type 2 | "Insulin LISPRO" | Adult Senior
- Interventional Studies | diabetes mellitus type 2 | "Insulin, Asp(B28)-" | Adult Senior
- premixed insulin | Interventional Studies | "Diabetes Mellitus, Type 2" | insulin | Adult Senior
- biphasic insulin aspart 30 | Interventional Studies | "Diabetes Mellitus, Type 2" | insulin | Adult Senior
- insulin nph | Interventional Studies | "Diabetes Mellitus, Type 2" | insulin | Adult Senior
- isophanes | Interventional Studies | "Diabetes Mellitus, Type 2" | insulin | Adult Senior
- mix | Interventional Studies | "Diabetes Mellitus, Type 2" | insulin | Adult Senior
- protamine | Interventional Studies | "Diabetes Mellitus, Type 2" | insulin | Adult Senior
- b28 | Interventional Studies | "Diabetes Mellitus, Type 2" | insulin | Adult Senior

BY SPONSOR:

Novo Nordisk

- Interventional Studies | diabetes mellitus type 2 | "Insulin, Asp(B28)-" | "Novo Nordisk" [Exact] | Adult Senior

Ely Lilly

- "Insulin, Asp(B28)-" | "Eli Lilly and Company" [Exact]
- "Insulin LISPRO" | "Eli Lilly and Company" [Exact]

Sanofi-aventis

- "Insulin LISPRO" | "Sanofi-Aventis" [Exact]
- "Insulin, Asp(B28)-" | "Sanofi-Aventis" [Exact]

Tabla 5: novonordisk-trials.com

- diabetes mellitus, novolog® mix 50/50 (us), novolog® mix 70/30 (us), novomix® (eu), biphasic insulin aspart
- diabetes mellitus, type 2, biphasic human insulin
- diabetes mellitus, type 2, biphasic human insulin 30
- diabetes mellitus, type 2, biphasic insulin aspart
- diabetes mellitus, type 2, biphasic insulin aspart 30
- diabetes mellitus, type 2, biphasic insulin aspart 30 (novomix®30)
- diabetes mellitus, type 2, biphasic insulin aspart 50
- diabetes mellitus, type 2, biphasic insulin aspart 70
- diabetes mellitus, type 2, insulin nph
- diabetes mellitus, type 2, isophane human insulin

Tabla 6: www.controlled-trials.com

Incluye las siguientes bases de datos:

- ISRCTN Register
- Action Medical Research
- Medical Research Council (UK)
- National Health Service Research and Development Health Technology Assessment Programme (HTA)
- National Institutes of Health (NIH)
- The Wellcome Trust
- UK Clinical Trials Gateway

Estrategia de búsqueda:

- "premixed insulin"
- "biphasic insulin"
- "NPH insulin"