

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA INSULINA GLARGINA vs INSULINA NPH EN
EL CONTROL DEL PACIENTE DIABÉTICO ADULTO TIPO 2 AMBULATORIO,
UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS DEL 2000 A 2015.**

**IVAN MARTÍNEZ-QUIÑONES
JAIRO HERNAN ZAPATA-LOPERA**

**UNIVERSIDAD CES
FACULTADA DE MEDICINA
SALUD PÚBLICA
MAESTRIA EN EPIDEMIOLOGIA
MEDELLIN
2016**

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA INSULINA GLARGINA vs INSULINA NPH EN
EL CONTROL DEL PACIENTE DIABETICO ADULTO TIPO 2 AMBULATORIO,
UNA REVISION SISTEMATICA Y META-ANALISIS DEL 2000 A 2015.

IVAN MARTINEZ-QUIÑONES
JAIRO HERNAN ZAPATA-LOPERA

Trabajo de investigación para optar al título de Magister en Epidemiología

ASESOR: Prof. Rubén Manrique

UNIVERSIDAD CES
FACULTADA DE MEDICINA
SALUD PÚBLICA
MAESTRIA EN EPIDEMIOLOGIA
MEDELLIN
2016

TABLA DE CONTENIDO

	pág.
<i>RESUMEN</i>	8
1. <i>FORMULACIÓN DEL PROBLEMA</i>	9
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
1.2. JUSTIFICACIÓN	11
1.3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	12
2. <i>MARCO TEÓRICO</i>	13
2.1. EPIDEMIOLOGÍA	13
2.2. SECRECIÓN NORMAL DE INSULINA Y CONTROL DE LA GLICEMIA	14
2.3. FISIOPATOLOGÍA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2	15
2.4. GLUCOTOXICIDAD	16
2.5. PAPEL DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO	17
2.6. DIAGNÓSTICO	18
2.7. TIPOS DE DIABETES MELLITUS	18
2.8. COMPLICACIONES DE LA DIABETES MELLITUS	19
2.8.1. Complicaciones Micro-vasculares	19
2.8.2. Complicaciones Macro-vasculares	19
2.9. ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO	20
2.9.1. Insulina NPH vs Insulina Glargina	22
2.9.2. Complicaciones relacionadas al tratamiento	25
3. <i>HIPOTESIS</i>	26
3.1. HIPÓTESIS NULA	26
3.2. HIPÓTESIS ALTERNA	26
4. <i>OBJETIVOS</i>	27
4.1. OBJETIVO GENERAL	27
4.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS	27
5. <i>METODOLOGÍA</i>	28

5.1.	TIPO DE ESTUDIO	28
5.2.	POBLACIÓN Y MUESTRA.....	28
5.3.	DISEÑO METODOLÓGICO	28
5.3.1.	Búsqueda	28
5.3.2.	Métodos para la identificación de los estudios	30
5.3.2.1.	Selección de los estudios	30
5.3.2.2.	Criterios de inclusión	30
5.3.2.3.	Criterios de exclusión.....	30
5.4.	EXTRACCIÓN DE LOS DATOS.....	31
5.5.	TABLA DE VARIABLES	32
5.6.	EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO EN LOS ESTUDIOS ⁵⁹	33
5.7.	MEDIDAS DE RESUMEN	35
5.8.	SINTESIS DE LOS RESULTADOS	35
5.9.	EVALUACION DE LA HETEROGENEIDAD.....	35
6.	<i>CONSIDERACIONES ÉTICAS</i>	37
7.	<i>RESULTADOS</i>	38
7.1.	SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS.....	39
7.2.	CARACTERISTICAS DE LOS ESTUDIOS.....	39
7.3.	RIESGO DE SESGO EN LOS ESTUDIOS.....	42
8.	<i>DISCUSIÓN</i>	58
9.	<i>CONCLUSIONES</i>	62
	<i>BIBLIOGRAFÍA</i>	63

RESUMEN

La diabetes mellitus se constituye en un problema de salud pública a nivel mundial. Se espera que para el año 2030 haya 552 millones de pacientes diabéticos. El costo de la diabetes mellitus y sus complicaciones sobrepasó los 150 mil millones de dólares en el año 2008 sólo en los Estados Unidos. El tratamiento con insulina ha logrado mayor control en la glicemia de pacientes que no mejoran con hipoglicemiantes orales, sin embargo el uso de insulina trae consigo el riesgo de eventos hipoglicémicos. Las insulinas análogas de larga acción ingresaron al mercado en el año 2000 como alternativa para la reducción de dichos eventos dado su supuesto mejor perfil de seguridad. Los estudios iniciales han mostrado mayor seguridad y eficacia de la insulina glargina frente a tratamiento estándar con Insulina NPH. Esta revisión sistemática y meta-análisis no encontró evidencia suficiente a favor de insulina glargina que permita recomendarla e incluirla como primera línea de tratamiento en los pacientes diabéticos adultos tipo 2, tampoco se logró demostrar menor frecuencia de hipoglicemias nocturnas. El uso frecuente de este medicamento conlleva un mayor costo a los sistemas de salud. Dada la baja calidad metodológica de los ensayos clínicos aleatorizados disponibles en la literatura mundial, los resultados de este trabajo deben ser interpretados con precaución. Se requieren estudios adicionales con mayor número de participantes y una medición adecuada de los eventos de hipoglicemias que permita obtener mejores conclusiones.

Palabras claves: diabetes tipo 2, insulina NPH, insulina glargina, meta-análisis.

1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La diabetes mellitus es un grupo de trastornos metabólicos comunes que se caracterizan fenotípicamente por la presencia de hiperglicemia. Causadas por complejas alteraciones genéticas y ambientales. Dependiendo de la etiología, los factores que contribuyen a la hiperglicemia son secreción reducida de insulina, decremento en la utilización de glucosa e incremento en su producción¹.

Está asociada con disminución en la esperanza de vida, significativa morbilidad debida a complicaciones microvasculares, incremento en el riesgo de complicaciones macrovasculares (enfermedad cardíaca isquémica, enfermedad cerebro vascular, y enfermedad vascular periférica), con disminución de la calidad de vida.

La diabetes mellitus es considerada un problema de salud pública mundial. La prevalencia de la enfermedad se ha incrementado en las ultimas 3 décadas, y se espera que para el año 2030 alcance una cifra de 552 millones de personas afectadas por esta patología².

El costo de la diabetes mellitus y sus complicaciones en el año 2008 en Estados Unidos fue de 174 mil millones de dólares, de los cuales 116 mil millones correspondieron a gastos médicos y los restantes 58 mil millones en reducción de la productividad³.

La diabetes mellitus es la principal causa de enfermedad renal terminal, ceguera, amputaciones y enfermedad cardiovascular en los adultos⁴. En Colombia se estima que el 4 al 8% de la población mayor de 30 años tiene diabetes tipo 2⁵.

El manejo de la diabetes tipo 2 comprende estrategias no farmacológicas y farmacológicas. El tratamiento con insulina ha mostrado mejoría en el control glicémico en los pacientes con pobre control que reciben antidiabéticos orales⁶, reduciendo la tasa de complicaciones a largo plazo.

Las insulinas análogas de larga acción ingresaron al mercado a finales de la última década del siglo XX y en nuestro país hace aproximadamente diez años. Los estudios iniciales han mostrado mayor seguridad y eficacia de la insulina glargina frente a la Insulina NPH⁷⁻⁹. En el control glicémico a largo plazo los dos tipos de insulina no tienen diferencias significativas y la insulina glargina no reduce las complicaciones micro o macrovasculares de la diabetes¹⁰.

Sin embargo los últimos estudios no muestran diferencias significativas entre las dos insulinas, incluso se considera que la NPH es una alternativa más económica y segura¹¹.

Los ensayos clínicos más recientes muestran discrepancias entre los resultados, unos a favor de la insulina glargina^{9,12} y otros no encuentran diferencias¹¹, incluso no se encontró diferencias en la progresión de retinopatía diabética entre las dos insulinas¹³. Una discusión adicional ha tratado de evaluar cuál de las dos insulinas es más costo-efectiva^{14, 16}.

Se desconoce cuál de las dos insulinas es más eficaz y segura. Por tanto, el propósito de la siguiente revisión sistemática y meta-análisis es evaluar la terapia insulínica más efectiva y segura en pacientes diabéticos tipo 2 adultos.

1.2. JUSTIFICACIÓN

Esta investigación compara dos tipos de insulina, una antigua la insulina NPH, con la insulina glargina más reciente, ambas muy utilizadas en el control del paciente diabético.

Se requiere comparar eficacia y seguridad de ambas insulinas con el fin actualizar la información disponible y determinar con claridad si una de ellas controla mejor los estados de hiperglicemia y/o produce menos hipoglicemia.

Dada la alta prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en el mundo, su progresivo incremento con la edad, sus complicaciones a largo plazo, consideramos relevante realizar una revisión sistemática y meta-análisis actualizados con el fin de precisar la necesidad o no de incluir nuevos tipos de insulina en el tratamiento de la enfermedad; ya que los análogos de insulina de larga acción están asociados a mayores costos sin claridad en un beneficio adicional o en menos eventos adversos.

Si se demuestra que la insulina NPH controla de igual manera los factores anteriormente citados, los costos en salud podrían reducirse, logrando un gran impacto en el sistema de salud.

La investigación tiene como base ensayos clínicos controlados aleatorizados en Estados Unidos, Europa y Asia. Los resultados prácticos de la comparación entre las dos insulinas tienen repercusiones a nivel internacional.

La mayoría de las revisiones sistemáticas y meta-análisis comparando los dos tipos de insulina, son realizadas por las empresas productoras de insulina glargina, con un claro sesgo en sus resultados.

Esperamos que los resultados de esta investigación puedan aportar al conocimiento actual en el manejo insulínico de la diabetes tipo 2, así mismo permitirá a los médicos tener una herramienta actualizada para la mejor elección de este medicamento en cada uno de los pacientes. Además estos resultados podrán ser incluidos en las guías y protocolos de manejo de la enfermedad en las diferentes instituciones, sean estas administradoras y/o prestadoras de servicios de salud.

1.3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Es la insulina glargina más eficaz y segura que la insulina NPH en el control del paciente adulto diabético tipo dos ambulatorio?.

Definida la eficacia en la mejoría de los valores de glicemia en ayunas y de hemoglobina glicosilada, y la seguridad evaluada en una menor proporción de eventos hipoglicémicos.

2. MARCO TEÓRICO

2.1. EPIDEMIOLOGÍA

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica metabólica que se caracteriza por niveles elevados de glucosa (hiperglicemia) como consecuencia de defectos en la secreción o acción de la insulina⁴.

La diabetes es la primera causa de falla renal, ceguera y amputaciones en adultos, así como una de las principales causas de enfermedad cardíaca y trombosis. Se ha convertido en un gran problema de salud pública a nivel mundial, de predominio en adultos¹⁷.

El número de individuos con diabetes mellitus se ha incrementado dramáticamente en las últimas 3 décadas. Se pasó de 153 millones de diabéticos en 1980 a 347 millones en 2008¹⁸, y se estima que para el año 2030 se alcance la cifra de 552 millones de pacientes².

La prevalencia de diabetes mellitus se ha incrementado, en 1980 la prevalencia estandarizada por edad era de 8,3% en hombres y 7,5% en mujeres, pasando a 9,8% en hombres y 9,2% en mujeres para el 2008¹⁸; se espera que para el 2030 la prevalencia mundial de diabetes ajustada por edad esté alrededor del 10%².

El incremento en la prevalencia de la diabetes se debe al aumento de la población global, al envejecimiento, la urbanización de las sociedades, a la inactividad física y sobre todo al aumento de la obesidad¹⁹.

En el año 2008 había aproximadamente 205 millones de hombres obesos y 297 millones de mujeres con igual problema²⁰. Hay evidencia de remisión de diabetes en individuos obesos que han perdido peso⁶.

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de morbilidad y mortalidad en pacientes con diabetes y la nefropatía diabética se presenta entre el 20 . 40% de individuos diabéticos, siendo la principal causa de enfermedad renal en estado terminal²¹.

Estudios epidemiológicos realizados en los últimos 40 años, muestran que en Estados Unidos, la prevalencia del diagnóstico de diabetes, ha sufrido incremento dramático. Es más prevalente en poblaciones minoritarias, tales como afroamericanos, americanos nativos y americanos mejicanos²².

En Colombia se estima que el 4 al 8% de la población mayor de 30 años tiene diabetes tipo 2 y que el 30% a 40% de ellos desconocen su enfermedad⁵.

2.2. SECRECIÓN NORMAL DE INSULINA Y CONTROL DE LA GLICEMIA

La insulina es la hormona clave para la regulación de glucosa sanguínea, y el balance entre la acción y la secreción de insulina mantienen la normo-glicemia²³.

La secreción de insulina mediada por glucosa es el mecanismo principal de la secreción de insulina por la célula Beta pancreática²⁴.

La glucosa es tomada por las células Beta del páncreas a través del transportador de glucosa 2 (GLUT2), y ésta se fosforila a través de la glucoquinasa que es el paso limitante de la velocidad del metabolismo de la glucosa en las células Beta²³. La fosforilación de la glucosa conlleva al aumento de las concentraciones de ATP intracelular, lo cual a su vez produce el cierre de los canales de potasio sensibles a ATP, despolarizando la membrana de la célula Beta y abriendo los canales de calcio voltaje-dependientes. El incremento de los niveles de calcio intracelular es el evento disparador de la liberación de los gránulos que contienen insulina^{23,24}.

2.3. FISIOPATOLOGÍA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

La diabetes mellitus tipo 2 es un trastorno heterogéneo y multifactorial de alteraciones metabólicas caracterizada por hiperglicemia y deterioro de la acción (resistencia a la insulina) y/o secreción de la insulina.

Se han propuesto diferentes mecanismos para la resistencia a la insulina (incremento de ácidos grasos no esterificados, citoquinas inflamatorias, disfunción mitocondrial, etc.) y para la disfunción de la célula Beta pancreática (gluco-toxicidad, lipo-toxicidad, formación amiloide)^{23,25,26}.

Experimentos con islotes pancreáticos en condiciones de hiperglicemia muestran que la glucosa induce un patrón bifásico en la secreción de insulina. Una primera fase rápida de pocos minutos, seguida de un componente sostenido (segunda fase). La pérdida de la primera fase y reducción de la segunda, son características fisiopatológicas de la diabetes tipo 2²⁴.

La diabetes mellitus se caracteriza por un deterioro de la secreción de insulina y/o resistencia a la insulina, sin embargo la capacidad secretora de insulina es el principal factor determinante en el desarrollo de la diabetes tipo 2. El deterioro de la secreción de insulina puede deberse a la disfunción de la célula Beta, a reducción de la masa celular Beta, o a ambos²⁴.

Los mecanismos que contribuyen al desarrollo de la diabetes tipo 2, también pueden contribuir a la apoptosis de las células Beta o la reducción de la masa celular Beta²⁵. En la diabetes tipo 2, las células Beta no son capaces de producir suficiente insulina para las demandas del organismo en parte debido a una disminución de la masa celular Beta²⁷. Sin embargo las reducciones quirúrgicas y químicas del volumen celular Beta han mostrado una adaptación funcional de estas células que impide un aumento de la glicemia en ayunas, sugiriendo que la

disfunción de las células Beta, más que su disminución, es un factor más importante en el desarrollo de la enfermedad²⁴. Existe evidencia que el aumento en la apoptosis de las células Beta es un factor importante que contribuye a la pérdida de dichas células y a la aparición de la diabetes tipo 2²⁷.

Por otra parte, también se ha comprobado que la enfermedad tiene un fuerte componente genético, sin embargo hasta la fecha solo se han descrito algunos pocos genes relacionados²³.

2.4. GLUCOTOXICIDAD

Desde hace más de dos décadas, varios autores han reportado la toxicidad de la glucosa como uno de los mecanismos de disfunción de las células Beta pancreáticas lo que resulta en una disminución de la secreción de insulina^{28,30}. El curso habitual en la mayoría de los pacientes diabéticos es el deterioro de la secreción de insulina con el paso del tiempo, llegando a una deficiencia severa luego de 10 años de enfermedad^{23,31}. Mientras la hiperglicemia aguda estimula la secreción de insulina y la utilización de glucosa, la hiperglicemia crónica inhibe la secreción de esta hormona y auto-perpetúa el estado diabético³⁰. Las concentraciones supra-fisiológicas de glucosa promueven las especies reactivas de oxígeno (radicales libres, peróxidos, etc.) a través de la fosforilación oxidativa durante la glicolisis anaerobia y la auto-oxidación de la glucosa, este estrés oxidativo crónico es un importante mecanismo de gluco-toxicidad. Las altas concentraciones de glucosa aumentan los niveles de peróxidos intra-islotos los cuales tienen bajos niveles de enzimas anti-oxidantes²⁸, y es bien conocido el papel perjudicial de las especies reactivas de oxígeno en el daño celular.

La hiperglicemia residual, especialmente la post-prandial, produce especies reactivas de oxígeno (ROS: reactive oxygen species) la cual a su vez causa estrés oxidativo crónico en la célula Beta. La exposición de los islotes pancreáticos a las altas concentraciones de glucosa induce un aumento de los niveles intracelulares

de peróxidos. Las células Beta tienen intrínsecamente niveles muy bajos de enzimas antioxidantes (superóxido dismutasa y catalasa) haciéndolas vulnerables a ROS. En modelos animales de diabetes tipo 2, el tratamiento con antioxidantes protege contra el desarrollo de hiperglicemia fenotípica²⁹.

En lo referente a la toxicidad de la glucosa y la célula Beta pancreática, es conocido que la disminución característica en la síntesis y secreción de insulina son causadas por una disminución de la expresión del gen de insulina. La lesión metabólica responsable parece involucrar un defecto en la transcripción del mRNA del factor promotor de insulina 1 (PDX-1)^{23,28}. El tratamiento antioxidante in vitro previene la desaparición de este factor de transcripción y normaliza la expresión del gen de insulina²⁹.

2.5. PAPEL DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO

La diabetes mellitus tipo 2 se caracteriza por un defecto en la acción de la insulina sobre los tejidos periféricos tales como el musculo esquelético, el tejido adiposo y el hígado. El musculo esquelético representa cerca del 75% de la captación de glucosa corporal total mediada por insulina, por lo cual los defectos en este tejido juegan un papel importante en el deterioro de la homeostasis de la glucosa en pacientes diabéticos tipo 2³². El transporte de glucosa hacia el musculo esquelético es el paso limitante en el metabolismo de la glucosa corporal total en condiciones de normo-glicemia. La glucosa entra a las células por difusión facilitada mediada a través de un grupo de proteínas transportadoras de glucosa relacionadas estructuralmente y denominadas GLUT. Han sido descritas y clasificadas 12 de estas proteínas³³. La GLUT 4 se distribuye en el tejido musculo-esquelético y en el tejido adiposo, y es la responsable de la captación de glucosa mediada por insulina^{25,33}.

2.6. DIAGNÓSTICO

CRITERIOS ACTUALES PARA EL DIAGNÓSTICO DE DIABETES³⁴.

- Hemoglobina glicosilada (Hb A1c) \geq 6.5%.
- Glicemia plasmática en ayunas \geq 126 mg/dL (7.0 mmol/L). El ayuno es definido como no ingerir calorías por al menos 8 horas. O
- Glicemia plasmática a las 2 horas \geq 200 mg/dL (11,1 mmol/L) después de una carga de 75 gr de glucosa (curva de tolerancia oral a la glucosa); o
- Paciente con síntomas clásicos de hiperglicemia o crisis hiperglicemia y una glicemia al azar \geq 200 mg/dL (11,1 mmol/L).

2.7. TIPOS DE DIABETES MELLITUS

De acuerdo con La Asociación Americana de Diabetes hay cuatro tipos así:

- Diabetes tipo uno: resultante de la destrucción de las células beta del páncreas, con una deficiencia absoluta en la producción de insulina. En la mayoría de los casos de origen autoinmune.
- Diabetes tipo dos: Debida a un defecto progresivo en la secreción de insulina, en el marco de resistencia gradual a la insulina.
- Diabetes gestacional: Aquella que se diagnóstica durante el embarazo.
- Otros tipos de diabetes. Por diferentes causas, ejemplo: por defectos genéticos en las células beta del páncreas, defectos genéticos en la acción de la insulina, enfermedades exocrinas del páncreas; fibrosis quística, y la inducida por drogas, entre otras³⁴.

La diabetes mellitus tipo 2 es responsable del 90% de todos los casos de diabetes y se caracteriza por la deficiencia y/o resistencia a la insulina.

2.8. COMPLICACIONES DE LA DIABETES MELLITUS

Las complicaciones devastadoras de la diabetes mellitus son en su mayoría alteraciones macrovasculares y microvasculares como consecuencia de la aterogénesis acelerada²³. La diabetes mellitus tipo 2 aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular de 2 a 4 veces más que en personas no-diabéticas³⁵.

2.8.1. Complicaciones Micro-vasculares

Dentro de éste grupo se incluye la retinopatía diabética que puede evolucionar a ceguera³⁶, la nefropatía con posibilidad de evolución hacia la insuficiencia renal crónica³⁷, la neuropatía diabética, que puede evolucionar hacia complicaciones tales como úlceras de los pies, amputación de extremidades, disfunción autonómica con disfunción sexual³⁸, la lesión clásica de la microangiopatía diabética es el engrosamiento de las membranas basales capilares, que produce una angiopatía oclusiva, hipoxia y daño tisular³⁹.

Estas lesiones aparecen entre 5 y 10 años después del inicio de la enfermedad.

2.8.2. Complicaciones Macro-vasculares

Comprenden, la enfermedad coronaria, enfermedad cerebro vascular y la enfermedad vascular periférica.

No son específicas de la diabetes mellitus. Son una causa importante de mortalidad en la población de diabéticos, conlleva un alto costo social y económico, con disminución de la calidad de vida de los pacientes, ausentismo laboral, incremento de los costos en salud pública, asociado a procedimientos terapéuticos complejos¹⁰.

En el control de la diabetes mellitus, uno de los parámetros más importantes es la hemoglobina glicosilada HbA1c, que proviene de la glicación no enzimática de la Hb A, principal hemoglobina del eritrocito en la persona adulta⁴⁰.

El contacto permanente del glóbulo rojo con la glucosa sanguínea, hace que ésta se incorpore a la estructura de la hemoglobina, en forma proporcional a la concentración de la glicemia. Dando como resultado la hemoglobina glicosilada HbA1⁴¹. La glicación no enzimática de la hemoglobina es un proceso muy lento que sucede durante los 120 días de vida del eritrocito, es un proceso irreversible.

Por lo tanto se puede afirmar que la HbA1c refleja la glicemia media del individuo, en los tres o cuatro meses previos a la toma⁴¹.

En el control del paciente diabético los valores de hemoglobina glicosilada deben ser menores a 7% con fin de reducir el riesgo de las complicaciones micro y macro vasculares de la diabetes²¹. Los análisis epidemiológicos de algunos estudios han mostrado una relación lineal entre los niveles de Hemoglobina glicosilada y las complicaciones micro-vasculares¹⁰.

2.9. ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO

Los pacientes con diabetes tipo dos son un grupo heterogéneo. Los regímenes terapéuticos y los objetivos deben ser individualizados. La diabetes tipo dos se caracteriza por resistencia a la insulina y declive en la función de las células beta en el tiempo con empeoramiento de los niveles de glicemia⁴².

Cuando los cambios en el estilo de vida no logran el control glicémico, la medicación farmacológica llega a ser necesaria, siendo la primera elección la metformina en el paciente obeso⁴³.

Una combinación de agentes hipoglicemiantes orales e insulina a menudo controlan efectivamente los niveles de glicemia. Cuando la insulina es agregada a la terapia con hipoglicemiantes orales una simple inyección de acción intermedia (NPH) o una insulina análoga de larga acción (insulina glargina o detemir) pueden ser agregadas¹².

La insulina glargina es un análogo de insulina humana de larga acción, es producida por tecnología DNA recombinante, y fue introducida al mercado americano en abril del 2000 y al europeo en junio del mismo año⁴⁴.

Es producida al sustituir el aminoácido glicina por asparagina en la posición 21 de la región A de la molécula de insulina y la adición de 2 moléculas de arginina en la posición 30. Esto conduce a un desplazamiento del punto isoeléctrico hacia un pH neutral, resultando en una molécula menos soluble en el sitio de la inyección, formándose un precipitado amorfo, en el tejido subcutáneo, el cual es gradualmente absorbido. Desde éste depósito la molécula es lentamente liberada. La actividad metabólica de la insulina glargina dura 22 a 30 horas y no tiene picos⁴⁵.

La insulina NPH, comúnmente la más utilizada insulina basal, alcanza un pico entre las cuatro y seis horas, con una duración de 12 a 14 horas⁴⁵.

El uso de insulinas análogas de larga acción basales (insulina detemir y glargina) reducen el riesgo de hipoglicemia nocturna⁴⁶.

Las insulinas intermedias y de larga acción se usan para proporcionar un continuo complemento de pequeñas cantidades de insulina, independiente de la entrada de los alimentos, para regular la lipólisis y la salida de glucosa hepática (insulina basal)⁴⁷.

La insulina NPH, se cree que está asociada a una más alta frecuencia de eventos hipoglicémicos⁴⁸, no demostrados en todos los estudios.

Las insulinas de corta acción, son usadas para semejar la respuesta de la insulina endógena a la ingestión de alimentos, y corregir la hiperglicemia pre y entre las comidas⁴⁷.

En algunos estudios se ha demostrado mayores reducciones en la hemoglobina glicosilada con insulina glargina en comparación con la NPH, sin embargo estas hallazgos no son estadísticamente significativos⁴⁹.

En el control glicémico a largo plazo los dos tipos de insulina no tienen diferencias significativas y la insulina glargina no reduce las complicaciones micro o macrovasculares de la diabetes¹⁶.

Los ensayos clínicos más recientes muestran discrepancias entre los resultados, unos a favor de la insulina glargina⁹ y otros no encuentran diferencias¹¹, incluso no se encontró diferencias en la progresión de retinopatía diabética entre las dos insulinas.

2.9.1. Insulina NPH vs Insulina Glargina.

Desde la introducción al mercado de los análogos de insulina de acción prolongada en el año 2000⁴⁴, se han venido generando discusiones sobre la seguridad y eficacia de los dos tipos de insulina tratando de mostrar cuál de los dos regímenes es mejor, algunos estudios han encontrado diferencias, sin embargo estas no parecen ser muy significativas^{7,50, 52}. Se han explorado la utilización de ambas insulinas a nivel ambulatorio, intrahospitalario, en pacientes con nutrición enteral⁵³, etc. Una discusión adicional ha tratado de evaluar cuál de las dos insulinas es más costo-efectiva^{14, 16}.

Hsia et al evaluó los dos tipos de insulina en pacientes diabéticos tipo 2 en una minoría étnica urbana en Estados Unidos, y encontró que no había diferencias en el control glicémico basal y los episodios de hipoglicemia nocturna⁵⁰. Lee et al, comparó la seguridad y eficacia de las dos insulinas en adultos mayores (de 65 a 80 años) con diabetes tipo 2, encontrando que la adición de insulina glargina a antidiabéticos orales en los pacientes con pobre control glicémico podía tener solo modestos beneficios en el control glicémico que su contraparte la insulina NPH⁷. Varewijck et al, encontró que la adición de insulina glargina o NPH a la monoterapia con metformina en pacientes diabéticos tipo 2 pobremente controlados disminuía de manera similar la actividad del factor de crecimiento similar a la insulina IGF-I⁵¹.

El estudio LANMET encontró que la adición de insulina glargina o insulina NPH (G+MET vs NPH+MET) a los pacientes tratados con metformina proporcionaba un buen control glicémico, y que además las hipoglicemias sintomáticas fueron menores durante las primeras 12 semanas en el grupo G+MET comparado con el grupo NPH+MET; sin embargo estas hipoglicemias sintomáticas no fueron confirmadas, y la diferencia en los eventos hipoglicémicos no fue más allá de este periodo⁵². Yokoyama encontró que la conversión de NPH nocturna a Glargina en la mañana parecía eficaz pero sin incremento en los eventos hipoglicémicos. Adicionalmente el promedio de HbA1c a los 3 meses fue de 6,6% con glargina frente a 7% con NPH; mientras que a los 6 meses fue de 6,6% vs 6,9%, respectivamente⁵⁴, indicando que posiblemente las diferencias podrían darse durante las primeras 12 semanas.

El estudio LIVE-SPP realizado en Alemania sugiere que los tratamientos basados en insulina glargina pueden ofrecer cierta ventaja económica sobre los regímenes con NPH¹⁵. Hauner et al, (estudio LIVE-DE) evaluaron los costos del cuidado de los pacientes diabéticos así como la satisfacción de los pacientes comparando los dos tipos de insulina, los resultados de este estudio indican que la elección del tratamiento está determinada por las ventajas médicas y las preferencias de los

pacientes, y dado que había un promedio más bajo de inyecciones con glargina y un mayor grado de satisfacción de los pacientes, la elección de este tipo de insulina como primera línea de tratamiento podría estar justificada¹⁴.

Warren en Inglaterra encontró resultados diferentes. En la revisión sistemática y evaluación económica llevada a cabo encontró un sobre costo de cerca de 1900 dólares (1138 libras esterlinas) por paciente-año en los pacientes tratados con insulina glargina frente a los que reciben NPH¹⁶. Datos similares se encuentran en una revisión sistemática y evaluación económica más reciente⁵⁵.

En lo referente a las complicaciones a largo plazo, tampoco parece haberse encontrado diferencias. Rosenstock et al, encontró que no había diferencias de un mayor riesgo de desarrollo o progresión de retinopatía diabética en pacientes diabéticos tipo 2 tratados con insulina glargina vs insulina NPH¹³.

El trabajo de Bazzano en 2008 no encontró diferencias en la reducción de la glucosa al comparar la insulina glargina con la NPH, solo encontró menor proporción de hipoglicemias en el grupo de glargina y menor ganancia de peso con NPH⁴⁹. Llama la atención en este estudio que se realizó la búsqueda de la literatura desde el año 1966 en Medline y desde 1974 para Embase, cuando ha sido reportado por otros autores que la insulina glargina fue aprobada por las agencias de medicamentos americana y europea en el año 2000⁴⁴. Este estudio fue patrocinado por Eli Lilly, fabricante de diferentes preparados de Insulina NPH.

Horvath et al, publicaron en el 2009 una revisión sistemática donde compararon seguridad y eficacia de las insulinas de larga acción frente a la insulina NPH, sólo 6 estudios compararon insulina glargina vs NPH. No encontró evidencia de un beneficio adicional de los análogos de insulinas de larga acción sobre la mortalidad, morbilidad, calidad de vida y costos⁴⁷.

Monami y colaboradores tampoco encontraron diferencias entre los análogos de insulina de larga acción en términos de control glicémico al compararlas con NPH, sin embargo las insulinas de larga acción si disminuyen el riesgo de hipoglicemias nocturnas y sintomáticas⁴⁸.

Por tanto, hasta el momento los estudios publicados no permiten establecer si existen en verdad diferencias significativas entre las dos insulinas. Ni los ensayos clínicos ni las revisiones sistemáticas y meta-análisis dan cuenta de ello, por ahora continua sin responderse dicho interrogante. Por otra parte si llegase a encontrarse diferencias, parece que estas se limitan a las primeras 12 semanas de tratamiento como lo encontrado en el estudio LANMET⁵².

2.9.2. Complicaciones relacionadas al tratamiento

La hipoglicemia es la complicación más frecuentemente asociada al uso de insulinas⁵⁶.

La hipoglicemia se define por:

- El desarrollo de síntomas autonómicos o neuro-glicopénicos tales como: temblor, palpitaciones, sudoración, náuseas, dificultad en la concentración, confusión, debilidad, cambios en la visión.
- Bajo nivel de glucosa en plasma. Menor de 4 mmol/L.
- Los síntomas responden a la administración de carbohidratos.
- Se utilizó el parámetro de la OMS de hipoglicemia menor a 70 mg/dl.

3. HIPOTESIS

3.1. HIPÓTESIS NULA

No existe diferencia entre la insulina glargina y la insulina NPH en términos de eficacia (niveles de glicemia en ayunas y hemoglobina glicosilada) así como de seguridad (proporción de hipoglicemias), en el manejo de pacientes diabéticos tipo 2 adultos ambulatorios.

3.2. HIPÓTESIS ALTERNA

Existe diferencia entre la insulina glargina y la insulina NPH en términos de eficacia y seguridad, en el manejo de pacientes diabéticos tipo 2 adultos ambulatorios.

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GENERAL

Evaluar la evidencia existente en la literatura mundial, examinando la seguridad y eficacia de la insulina NPH y la insulina glargina en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo dos ambulatorios.

4.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Evaluar la eficacia de las insulinas NPH y glargina en pacientes diabéticos tipo 2 adultos ambulatorios mediante los niveles de glicemia en ayunas y hemoglobina glicosilada.
- Evaluar la seguridad de las insulinas NPH y glargina en pacientes diabéticos tipo 2 adultos ambulatorios mediante la cuantificación de episodios de hipoglicemias (proporciones).
- Calcular NNT de glargina para prevenir una hipoglicemia con NPH.

5. METODOLOGÍA

5.1. TIPO DE ESTUDIO

Se realizó una revisión sistemática y meta-análisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados sobre el uso de insulinas glargina y NPH en pacientes adultos diabéticos tipo 2, ambulatorios.

5.2. POBLACIÓN Y MUESTRA

La población escogida es el conjunto de ensayos clínicos controlados aleatorizados publicados en la literatura mundial que comparan la insulina glargina y la insulina NPH en pacientes adultos diabéticos tipo 2 ambulatorios, evaluando glicemia en ayunas, hemoglobina glicosilada y proporción de hipoglicemias.

5.3. DISEÑO METODOLÓGICO

Se realizó una revisión sistemática y meta-análisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados.

El diseño de los estudios escogidos fue: ensayos clínicos controlados aleatorizados que comparan la seguridad y eficacia de insulina glargina e insulina NPH en tratamiento de pacientes adultos tipo dos ambulatorios. No tenemos un protocolo de revisión registrado en la web.

5.3.1. Búsqueda. Se utilizó la estrategia PICOS para la búsqueda en bases de datos electrónicas⁵⁷.

P (population or participants): pacientes adultos diabéticos tipo 2 ambulatorios.

I (Interventions): tratamiento con insulina glargina.

C (comparisons): tratamiento con insulina NPH.

O (outcomes): eficacia y seguridad

- O1: **eficacia** evaluada en términos de disminución de Hb-A1c y glicemia en ayunas.
- O2: **seguridad** evaluada en proporción de eventos de hipoglicemia en cada grupo de tratamiento.

S (study design): ensayos clínicos controlados aleatorizados

Los estudios fueron identificados en la literatura a través de:

Cochrane library, MEDLINE (PubMed), EMBASE, LILACS y Google académico, usando los siguientes términos MeSH: type 2 diabetes, adult, insuline glargine, NPH. La búsqueda en LILACS arrojó un estudio de cohortes retrospectivo. En google académico no hay citas en español, y la búsqueda en inglés mostró los mismos estudios incluidos en Pubmed.

En Pubmed se obtuvieron 117 artículos, con la siguiente estrategia de búsqueda:

04/5/2016.

("adult"[MeSH Terms] OR "adult"[All Fields]) AND ("insulin glargine"[MeSH Terms] OR ("insulin"[All Fields] AND "glargine"[All Fields]) OR "insulin glargine"[All Fields] OR "glargine"[All Fields]) AND NPH[All Fields] AND ("diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms] OR "type 2 diabetes mellitus"[All Fields] OR "type 2 diabetes"[All Fields]).

Palabras clave: diabetes mellitus tipo dos. Insulina NPH, insulina glargina, adultos.

Búsqueda en EMBASE.

23 de Julio del 2014. Se obtuvieron 69 artículos con la siguiente estrategia:

Términos	artículos
Insuline glargine #1	377
Insuline NPH #2	348
Combinación %OR+#3 (#1, #2)	607
Combinación %AND+ #4 (#1, #2)	118
Diabetes tipo 2 #5	6091
Combinación %AND+#6 (#4, #5)	69

En Cochrane: 63 artículos.

Los artículos se restringieron a los publicados desde año 2000 a diciembre de 2015. El 2000 es la fecha en la que fue aprobada la insulina glargina para el mercado americano y europeo.

Search Name:

Date Run: 11/05/16__16:55:22

Description:

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Insulin Glargine] explode all trees	369
#2	NPH	593
#3	Type 2 diabetes	23629
#4	#1 and #2 and #3	63

5.3.2. Métodos para la identificación de los estudios.

5.3.2.1. Selección de los estudios. Los dos investigadores evaluaron por separado el título y el abstract de cada referencia identificada, aplicando los criterios de inclusión. Los desacuerdo entre los dos investigadores se resolvieron por consenso.

Se investigó en las bases de datos anteriormente descritas desde el año 2000, hasta el diciembre del 2015 con el conector AND, restringidas a los idiomas inglés y español.

Los datos fueron extraídos por los dos investigadores con un protocolo estandarizado.

5.3.2.2. Criterios de inclusión. Ensayos clínicos controlados aleatorizados. Comparando la insulina NPH y insulina glargina en pacientes diabéticos tipo 2. Adultos ambulatorios.

Objetivo primarios:

Disminución en el nivel de glicemia en mmol/l.

Disminución en el nivel de Hb A1c.

Cuantificación de los episodios de hipoglicemia.

5.3.2.3. Criterios de exclusión. Comparación simultánea de varias insulinas análogas de larga acción. Pacientes intrahospitalarios.

Resultados primarios diferentes, por ejemplo evaluación de complicaciones a largo plazo.

5.4. EXTRACCIÓN DE LOS DATOS

La extracción de los datos se realizó según formato pre-establecido por los dos investigadores, encabezado por título del ensayo, nombre del primer autor, año de publicación, los criterios de evaluación de la calidad, lugar del estudio, total de pacientes en cada tratamiento, total de hombres y mujeres en cada tratamiento, edad promedio, índice de masa corporal, duración de la diabetes en años, hemoglobina glicosilada inicial y final, con sus respectivas desviaciones estándar, glicemia inicial y final con sus desviaciones estándar, porcentaje de hipoglicemia en cada tratamiento, lista de chequeo CONSORT⁵⁸ y valoración de los criterios de calidad.

Los datos fueron extraídos conjuntamente por dos investigadores.

Información general: estado de publicación (publicado o no publicado), patrocinador del ensayo (conocido o desconocido), idioma de publicación, país de publicación, área geográfica, lugar de realización del ensayo:

- Características de los ensayos
- Diseño y duración de los ensayos, método de aleatorización, asignación, cegamiento y el chequeo del cegamiento.
- Características de los participantes: número de participantes en cada grupo, aleatorización, criterios de exclusión utilizados, reporte de retiros y pérdidas en el seguimiento.
- Características de la intervención: tiempo de la intervención, duración del seguimiento en meses, tipos de insulina, y el esquema de administración.
- Características de los resultados.

5.5. TABLA DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION OPERATIVA	TIPO	NIVEL DE MEDICION	UNIDAD DE MEDIDA	CODIGO
AUTOR	AUTOR PRINCIPAL DEL ARTICULO	NOMINAL	NO TIENE	NO TIENE	AUT
AÑO DE PUBLICACIÓN	AÑO DE PUBLICACIÓN DEL ARTICULO	CUANTITATIVA DISCRETA	RAZON	AÑOS	AÑO
LUGAR DEL ESTUDIO	SITIO DONDE SE REALIZA EL ESTUDIO	NOMINAL	NO TIENE	NO TIENE	LUGAR
TOTAL DE PACIENTES	NUMERO TOTAL DE PACIENTES EN EL ESTUDIO	CUANTITATIVA DISCRETA	RAZON	NUMERO	TP
SEXO	GENERO DE LOS PACIENTES INCLUIDOS EN CADA UNO DE LOS ESTUDIOS	NOMINAL	NO TIENE	NO TIENE	SEXO
EDAD	EDAD EN AÑOS DE LOS PACIENTES INCLUIDOS EN CADA UNO DE LOS ESTUDIOS	CUANTITATIVA DISCRETA	RAZON	AÑOS	ED
INDICE DE MASA	RELACION ENTRE EL PESO EN KGS Y EL CUADRADO DE LA TALLA MTS	CUANTITATIVA CONTINUA	RAZON	PESO/TALLA	IDM
DURACION DE LA DIABETES	DURACION DE LA DIABETES EN AÑOS, DESDE EL DIAGNOSTICO DE LA ENFERMEDAD	CUANTITATIVA DISCRETA	RAZON	AÑOS	DU
HB GLICOSILADA	FRACCIÓN DE LA HEMOGLOBINA QUE ESTÁ SATURADA CON GLUCOSA EN EL ERITROCITO, MEDIDA EN PORCENTAJE	CUANTITATIVA CONTINUA	RAZON	PORCENTAJE DE GLICOSILACION	HBG
GLICEMIA EN AYUNAS	NIVEL DE GLUCOSA EN SANGRE MEDIDA EN MGS/DL EN AYUNAS	CUANTITATIVA CONTINUA	RAZON	MGS/DL	GLIC
HIPOGLICEMIA SINTOMÁTICA	PRESENCIA DE SINTOMAS AUTONOMICOS O NEUROGLICOPENICOS ASOCIADOS A VALORES DE GLICEMIA MENORES O IGUALES A 70 MGS/DL EN SANGRE	CUALITATIVA DICOTOMICA	NO TIENE	SI / NO	HPGS
HIPOGLICEMIA NOCTURNA	PRESENCIA DE SINTOMAS AUTONÓMICOS O NEUROGLICOPENICOS ASOCIADOS A VALORES DE GLICEMIA MENORES O IGUALES A 70 MGS/DL EN SANGRE, DESPUES DE LA APLICACIÓN DE INSULINA EN LA NOCHE Y LA PRIMERA LECTURA DE GLICEMIA EN LA MAÑANA	CUALITATIVA DICOTOMICA	NO TIENE	SI / NO	HPN
HIPOGLICEMIA SEVERA	PRESENCIA DE SINTOMAS AUTONÓMICOS O NEUROGLICOPENICOS ASOCIADOS A VALORES DE GLICEMIA MENORES O IGUALES A 70 MGS/DL EN SANGRE, QUE REQUIEREN LA ASISTENCA POR OTRA PERSONA O MEJORAN CON LA ADMINISTRACIÓN DE CARBOHIDRATOS O GLUCAGÓN.	CUALITATIVA DICOTOMICA	NO TIENE	SI / NO	HPGS

5.6. EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO EN LOS ESTUDIOS ⁵⁹

La calidad metodológica de los estudios se evaluó en conjunto por los investigadores, los desacuerdos se resolvieron por consenso.

Se examinó la influencia de componentes individuales de calidad metodológica.

El ocultamiento en la asignación del tratamiento, el cegamiento en la evaluación de los resultados y el manejo de los retiros fueron los ítems escogidos por evidencia empírica y consideraciones teóricas. A cada uno de ellos, se le asignó un valor de una unidad.

La validez interna se define como la extensión a la cual los resultados de un estudio son correctos para las circunstancias estudiadas. Aplica a las condiciones internas del ensayo.

Comprende la evaluación de los siguientes sesgos:

Sesgo de selección:

Asignación sesgada para la comparación de los grupos.

Sesgo de realización:

Provisión de cuidado diferente aparte del tratamiento bajo evaluación.

Sesgo de detección:

Evaluación sesgada de los resultados.

Sesgo de retiro:

Se refiere a pérdidas del seguimiento, ocurrencia sesgada de los retiros y desviaciones del protocolo.

La aleatorización previene el sesgo de selección⁶⁰. Depende de dos maniobras interrelacionadas. Primero una secuencia de asignación impredecible. Esta secuencia debe ser oculta para el investigador que asigna los pacientes⁶¹.

El cegamiento de los pacientes y los proveedores de cuidado previene el sesgo de realización y de detección⁶².

El sesgo de detección es evitado por el cegamiento de aquellos que evalúan los resultados, incluyendo pacientes, médicos, investigadores y comités de evaluación⁶². Desviaciones del protocolo y pérdidas del seguimiento pueden conducir a exclusión de pacientes después de que ellos han sido asignados a grupos de tratamiento, lo cual puede introducir el sesgo de retiro⁵⁹.

Todos los pacientes aleatorizados deberían ser incluidos en el análisis de acuerdo con el principio de intención a tratar, esto evita el sesgo de selección⁶³.

El inadecuado ocultamiento en la asignación del tratamiento está asociado a una exageración del efecto del tratamiento⁵⁹.

La falta de doble cegamiento ha sido asociada a mayores efectos del tratamiento.

Con base en estos criterios, los estudios fueron divididos en tres categorías:

- A. Cumple todos los criterios de calidad: bajo riesgo de sesgos.
- B. No cumple uno de los criterios de calidad: riesgo de sesgo moderado.
- C. No se cumple dos o más de los criterios de calidad: riesgo de sesgo alto.

Se realizó análisis de sensibilidad retirando uno a uno los estudios con mayor peso y evaluando el tamaño del efecto resultante.

5.7. MEDIDAS DE RESUMEN

Las principales medidas de resumen fueron: diferencia de medias ponderada en glicemia y hemoglobina glicosilada.

Diferencia en la proporción de hipoglicemia en los dos tratamientos.

NNT para evitar hipoglicemia en pacientes tratados con NPH ó insulina glargina.

5.8. SINTESIS DE LOS RESULTADOS

Se utilizó la media ponderada como medida del efecto en los ensayos clínicos porque utilizan una misma escala en su medición.

El peso utilizado para la ponderación fue el inverso de la varianza.

5.9. EVALUACION DE LA HETEROGENEIDAD

El exceso de variación entre los resultados de los ensayos clínicos fue evaluado mediante el test de homogeneidad. La cuantificación de la heterogeneidad fue examinada con I^2 , desde cero a 100 %^{64,65}.

I^2 demuestra el porcentaje de variación total a través de los estudios debido a heterogeneidad y es usada para evaluar la consistencia de la evidencia. Valores de I^2 iguales o superiores a 50%, indican alta heterogeneidad. El test tiene bajo poder.

Para datos continuos, como es el caso, se requiere para la síntesis de los datos

El número de participantes en cada tratamiento, la respuesta media y su desviación estándar en los dos grupos. El meta análisis calcula un promedio ponderado de las diferencias en medias.

En el modelo de efectos fijos se asume que el efecto verdadero es el mismo valor o fijo, en cada estudio, las diferencias entre los estudios son debidas sólo al azar. En la presente revisión sistemática y meta-análisis se utilizó este modelo.

En el modelo de efectos aleatorios, los efectos del tratamiento para los estudios individuales, son asumidos para variar alrededor de un promedio global del efecto del tratamiento.

Los tamaños del efecto de cada estudio son asumidos para tener una distribución normal con media μ y varianza τ^2 .

La elección de los pesos minimiza la variabilidad del efecto del tratamiento conjunto.

El estadístico heterogeneidad está dado por:

$$Q = \sum_{i=1}^k w_i (\bar{d}_i - \bar{d})^2$$

Esta ecuación sigue una distribución χ^2 con K-1 grados de libertad. Siendo K el número de estudios incluidos. La hipótesis nula es de homogeneidad con un valor de $P < 0.05$.

La diferencia media ponderada fue calculada mediante un modelo de efectos fijos.

Para la variable cualitativa dicotómica hipoglicemia se calcularon las proporciones (frecuencias relativas) en los dos tratamientos.

Para control de sesgo de publicación se utilizó el funnel plot.

Se realizó el análisis de sensibilidad para estimar la fuerza de los hallazgos del trabajo de investigación. Este análisis consistió en retirar uno a uno cada estudio, en el cálculo de efecto global y evaluar que tanto influye en el resultado.

6. CONSIDERACIONES ÉTICAS.

Los investigadores tuvieron en cuenta lo estipulado en la resolución 8430 de 1993 por medio de la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud en la República de Colombia. Prevalcen los criterios de respeto a la dignidad del ser humano y su bienestar (art. 5). Con fundamento en el artículo 10 de la mencionada norma, los investigadores han identificado y definido el riesgo de la investigación. Este estudio por tratarse de una revisión sistemática y meta-análisis de ensayos clínicos se considera una investigación sin riesgo en la que se emplean técnicas y métodos de investigación documental y no se realiza ninguna intervención (art. 11). Por lo anterior no es necesario solicitar el Consentimiento Informado.

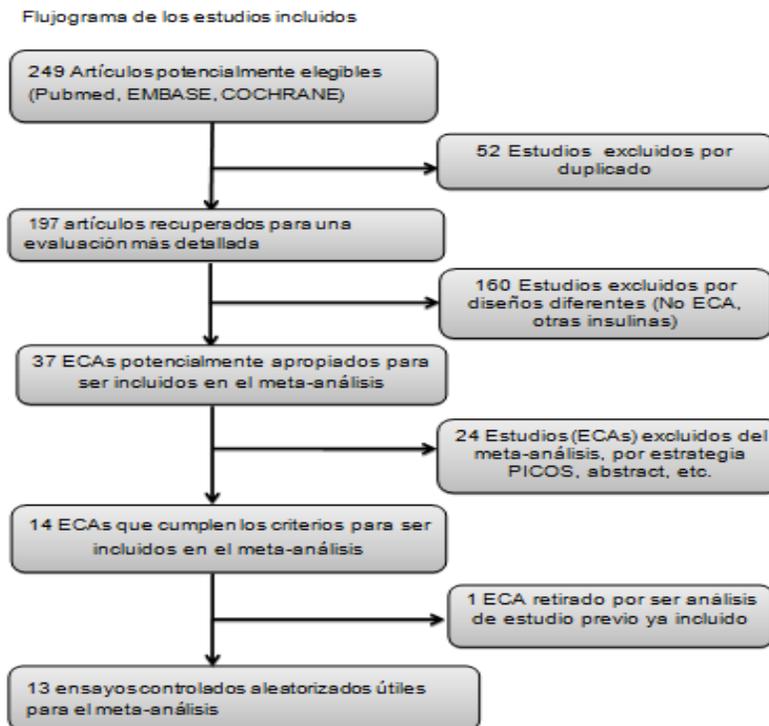
La información obtenida como resultado de la investigación es reportada en forma de medidas de resumen, y en ningún caso se establecen juicios de valor sobre casos particulares ni de las instituciones.

Los investigadores declararon no tener ningún conflicto de interés. Los investigadores no tienen ningún vínculo con la industria farmacéutica, no reciben dádivas ni pago en dinero ni especie por parte de las mismas. No hay subvención de entidad oficial o no-gubernamental.

7. RESULTADOS

7.1. SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS.

Total de artículos encontrados 249 en las tres bases de datos.



De las bases de datos COCHRANE, EMBASE Y PUBMED consultadas se obtuvieron 249 artículos. 117 artículos en Pubmed, 69 en EMBASE y 63 en COCHRANE. De LILACS se obtuvo un estudio de tipo cohortes no apto para nuestro trabajo. De la base de datos Google académico en español, no se consiguieron resultados. En el idioma inglés se lograron los mismos resultados de la base de datos Pubmed. Del total de artículos conseguidos, 52 se eliminaron por duplicados. 160, fueron excluidos por diseños diferentes y por utilización de otros tipos de insulinas de larga acción. 24 artículos no se incluyeron en el análisis por estrategia PICOS. Un artículo se retiró por ser un análisis secundario del estudio LAMNET. En total fueron 13 artículos incluidos en la revisión sistemática y meta-análisis.

7.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS

TABLA 1. ESTUDIOS INCLUIDOS EN LA REVISIÓN SISTEMÁTICA.

AUTOR	AÑO DE PUBLICACION	LUGAR DE ESTUDIO	TOTAL PACIENTES	
			GLARGINA	NPH
Yki-Järvinen, H	2000	EUROPA	214	208
Rosenstock, J	2001	EEUU	259	259
HOE/901 Study Group	2003	EUROPA	72	68
Riddle, M	2003	EEUU Y CANADA	367	389
Fritsche, A	2003	EUROPA	227	232
Massi-Benedetti, M	2003	EUROPA Y AFRICA	289	281
Fonseca, V	2004	EEUU	52	48
Yki-Järvinen, H	2006	FINLANDIA Y UK	61	49
Yokoyama, H	2006	JAPON	31	31
Eliaschewitz, F	2006	LATINO AMERICA	231	250
Pan, C	2007	ASIA	220	223
De Mattia, G	2009	ITALIA	20	20
Hsia, S	2011	EEUU	30	30
TOTAL			2073	2088

Tabla 2. Evaluación de la calidad de los estudios incluidos.

AUTOR	TOTAL DE PACIENTES	LISTA DE CHEQUEO CONSORT	CRITERIOS DE CALIDAD
Yki-Järvinen,H. 2000	422	19	0
Rosenstock,J. 2001	518	17	0
HOE/901 Study Group. 2003	140	27	1
Riddle,M. 2003	756	28	1
Fritsche,A 2003	459	27	0
Massi-Benedetti,M. 2003	570	27	1
Fonseca,V. 2004	100	21	1
Yki-Järvinen,H. 2006	110	26	1
Yokoyama,H. 2006	62	19	0
Eliaschewitz,F. 2006	481	24	1
Pan,C. 2007	443	24	1
De Mattia,G. 2009	20	23	1
Hsia,S. 2011	60	27	1
TOTAL	4141		

TABLA 3. CARATERISTICAS DE LOS PACIENTES

AUTOR	TOTAL PACIENTES		EDAD EN AÑOS		DURACIÓN EN AÑOS		Hb A1c INICIAL		GLICEMIA EN AYUNAS (mmol/L)	
	GLARGINA	NPH	GLARGINA	NPH	GLARGINA	NPH	GLARGINA	NPH	GLARGINA	NPH
Yki-Järvinen, H. 2000	214	208	59	59	10	10	9,1	8,9	NR	NR
Rosenstock, J. 2001	259	259	59,5	59,2	13,4	14,1	8,6	8,5	9,1	9,2
HOE/901 Study. 2003	72	68	60	59,2	9,9	9,1	9,7	9,5	12,2	11,7
Riddle, M. 2003	367	389	55	56	8,4	9	8,6	8,56	11	10,8
Fritsche, A. 2003	227	232	60	62	8,2	9,3	9,1	9,1	12	12,2
Massi-Benedetti, M. 2003	289	281	59,6	59,4	10,2	10,5	9	8,9	9,8	9,9
Fonseca, V. 2004	52	48	57,3	58,5	12,4	12,7	8,42	8,36	9,44	9,05
Yki-Järvinen, H. 2006	61	49	56	57	9	9	9,5	9,6	13	12,9
Yokoyama, H. 2006	31	31	61	62	14	12	7,2	6,9	8,4	8,6
Eliaschewitz, F. 2006	231	250	56,1	57,1	10,3	10,8	9,1	9,2	11,2	10,8
Pan, C. 2007	220	223	55,6	56,6	10,3	10	9,02	9,05	12,5	12,38
De Mattia, G. 2009	20	20	59,4	59,4	5	5	9,3	9,3	11,3	11,3
Hsia, S. 2011	30	30	50,3	53,2	9	7,8	9,2	9,3	10,49	9,71
TOTAL	2073	2088	57,6	58,4	10,01	9,95	8,91	8,86	10,9	10,7

Estudios incluidos en Meta-análisis de Hipoglicemias

AUTOR	GLARGINA	NPH	HIPOGLICEMIA SEVERA GLARGINA %, (n)	HIPOGLICEMIA SEVERA NPH %, (n)	HIPOGLICEMIA NOCTURNA GLARGINA%, (n)	HIPOGLICEMIA NOCTURNA NPH%, (n)
Yki-Järvinen,H. 2000	214	208	0	0	21,6% (46)	50,2% (104)
Rosenstock,J. 2001	259	259	6,6% (17)	10,4% (27)	31,3% (81)	40,2% (104)
HOE/901 Study Group. 2003	72	68	0	0	8,3% (6)	19,1% (13)
Riddle,M. 2003	367	389	2,5% (9)	1,8% (7)	NR	NR
Fritsche,A.2003	227	232	1,8% (4)	2,6% (6)	23% (52)	38% (88)
Massi-Benedetti,M. 2003	289	281	1,7% (5)	1,1% (3)	12% (35)	24% (67)
Fonseca,V. 2004	52	48	0	2% (1)	15% (8)	27% (13)
Yki-Järvinen,H. 2006	61	49	0	0	NR	NR
Yokoyama,H. 2006	31	31	0	0	NR	NR
Eliaschewitz,F. 2006	231	250	2,6% (6)	4,4% (11)	20,4% (47)	34,8% (87)
Pan,C. 2007	220	223	0	0	NR	NR
De Mattia,G. 2009	20	20	0	0	NR	NR
Hsia,S. 2011	30	30	0	0	60% (18)	63% (19)
TOTAL	2073	2088	2,0% (41)	2,6% (55)	14% (293)	24% (496)

7.3. RIESGO DE SESGO EN LOS ESTUDIOS

- **Yki-Järvinen et al, 2000. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes⁶⁶.**

El documento no define el método ni tampoco el tipo de aleatorización, no expresa el mecanismo para ocultar la secuencia de asignación, no define quien generó la secuencia de asignación, no clarifica quien se mantuvo cegado luego de asignar las intervenciones. No define las pérdidas de cada grupo. No cumple ninguno de los ítems para la evaluación de calidad. Riesgo alto de sesgo.

En cuanto a la lista de chequeo consort cumple 19 de 37 ítems.

Definió la hipoglicemia como sintomática si los síntomas clínicos fueron confirmados con medidas de glucosa en sangre menores a 2,8 mmol/l (50 mgs/dl).

No encontró diferencias en la concentración de glucosa en los grupos a las 3 am.

El análisis de hipoglicemia no se realizó con el principio de intención a tratar.

Hipoglicemia severa fue definida como un evento con síntomas consistentes con hipoglicemia para los cuales el sujeto requirió asistencia por otra persona y que fue asociada con niveles de glucosa en sangre menores a 2,8 mmol/l o pronta recuperación después de la administración de carbohidratos orales, glucosa intravenosa o glucagón.

- **Rosenstock et al, 2001. Basal insulin therapy in type 2 diabetes¹².**

No se encontró diferencia en el porcentaje de hipoglicemia sintomática en los dos grupos de tratamiento.

No refiere la secuencia de generación de números aleatorios en la aleatorización. No alude el tipo de aleatorización, no da detalles acerca del quien fue cegado en la aleatorización. No cita el manejo de los retiros. No cumple ningún criterio de calidad. Riesgo alto de sesgo.

La hipoglicemia fue definida como un nivel de glucosa en sangre menor a 2,8 mmol/l (50mgs/dl).

De la lista de chequeo Consort cumple 17 ítems de 37.

- **HOE 901/Study Group, 2003. Safety and efficacy of insulin glargine versus NPH insulin in combination with oral treatment in type 2 diabetic patients⁶⁷.**

No refiere el método para generar la secuencia de asignación. No cumple con el mecanismo de asignación oculta.

Los pacientes fueron cegados a la asignación del tratamiento. No cumple con el cegamiento en la evaluación del resultado. Riesgo moderado de sesgo en los resultados.

La hipoglicemia fue definida como sintomática o asintomática en el contexto de un nivel de glucosa menor a 2,8 mmol/l. Hipoglicemia severa se definió como un evento sintomático que requirió asistencia para las actividades rutinarias, fue confirmado por un nivel de glucosa menor a 2,8 mmol/l o por la pronta recuperación después de la administración de carbohidratos orales, glucosa intravenosa o glucagón.

No encontraron diferencias significativas entre los grupos en la incidencia total de hipoglicemia.

De los pacientes con hipoglicemia sintomática dos en el grupo de glargina (1,4%) y tres en el grupo de NPH (4,4%) presentaron hipoglicemia confirmada por glucosa en sangre con valores menores a 2,8 mmol/l
No hay claridad si a todos los pacientes con hipoglicemia nocturna se les realizó medición de glucosa en sangre.

Según la lista de chequeo Consort cumple 27 ítems de 37.

- **Riddle et al, 2003. The treat-to-target trial⁹.**

Refiere el método para generar la secuencia de asignación, no refiere el tipo de aleatorización, ni el ocultamiento en la asignación del tratamiento, no expone si el cegamiento en la evaluación del resultado fue realizado.

Cumple uno de tres ítems, riesgo alto de sesgo.

De la lista de Consort cumple 28 ítems de 37.

La hipoglicemia se definió como niveles de glicemia en plasma menores o iguales a 72 mg/dl (4mmol/l).

Hipoglicemia severa definida como niveles de glucosa en sangre menores de 56 mgs/dl (3,1mmol/l) o pronta recuperación después de carbohidratos orales, glucosa venosa o glucagón.

Los eventos de hipoglicemia fueron expresados como tasas por año. No se presentaron diferencias entre los tratamientos en el porcentaje de pacientes con hipoglicemia sintomática confirmada por medidas de glucosas menores o iguales a 72 mgs/dl o 4 mm/l.

- **Fritsche et al, 2003. Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine Hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes⁶⁸.**

No refiere el método para la generación de la secuencia de asignación. No explica el tipo de aleatorización. No determina el mecanismo de ocultación de la asignación. No clarifica quien generó la secuencia de asignación. No expone quien se mantuvo cegado después de asignar las intervenciones. Define las pérdidas para cada grupo. Obtiene un punto de tres posibles con relación a la calidad del estudio.

Alto riesgo de sesgo.

De la lista de chequeo Consort cumple 27/37 ítems. 73%

Define hipoglicemia como sintomática o asintomática asociada a niveles de glucosa en sangre menores de 4,2 mmol/ (menores de 75 mg/dl). Hipoglicemia severa: como un evento con síntomas consistentes con hipoglicemia que requirió la asistencia de otra persona y que fue asociado con niveles de glucosa en sangre menores de 2,8 mmol/l (menores de 50 mg/dl) o pronta recuperación después de carbohidratos orales, glucosa intravenosa o administración de glucagón. Encontró diferencias significativas en la hipoglicemia nocturna entre ambos tratamientos.

- **Massi-Benedetti et al, 2003. A One - year, randomised, multicentre trial comparing insulin glargine with NPH insulin in combination with oral agents in patients with type 2 diabetes⁶⁹.**

Define el método para generar la secuencia de asignación. No expresa el tipo de aleatorización, no se especifica el mecanismo utilizado para ocultar la secuencia de asignación. No expone quien generó la secuencia de asignación. No clarifica quien se mantuvo cegado después de asignar las intervenciones. Explica el manejo de los retiros después de la aleatorización. Obtiene un punto de tres posibles con relación a la calidad. Alto riesgo de sesgo

De la lista de chequeo Consort obtiene 27/37 ítems.73%

Define la hipoglicemia sintomática como un evento con síntomas clínicos relacionados a hipoglicemia que podrían ser confirmados por niveles de glucosa en sangre menores a 2,8 mmol/. Hipoglicemia asintomática fue un evento confirmado por glucosa en sangre menor a 2,8 mmol/ sin síntomas clínicos. Hipoglicemia severa como un evento hipoglicémico en el cual el paciente requirió la asistencia de otra persona y fue asociado a niveles de glucosa en sangre menores de 2,8 mmol/l o pronta recuperación después de carbohidratos orales, glucosa intravenosa o administración de glucagón.

La hipoglicemia nocturna no fue confirmada por medición de niveles de glucosa en sangre.

- **Fonseca,V et al, 2004. A comparison of bedtime insulin glargine with bedtime neutral protamine Hagedorn insulin in patients with type 2 diabetes: subgroup analysis of patients taking once-daily insulin in a multicenter, randomized, parallel group study⁷⁰.**

No define el método para generar la secuencia de asignación aleatoria. No concreta el tipo de aleatorización, no precisa el mecanismo para ocultar la asignación, no refiere quien generó la secuencia de asignación. No expresa quien se mantuvo cegado a las intervenciones. Sí hace referencia a los retiros. Cumple un ítems de tres posibles, referentes a la calidad de los estudios. Alto riesgo de sesgo.

De la lista de chequeo Consort cumple 21 ítems, de 37.

Define la hipoglicemia como niveles de glucosa menores de 50 mgs/dl (2.8 mmol/l), asociados a síntomas del paciente. Hipoglicemia severa valores de glucosa en sangre menores de 36 mgs/dl (2mmol/l), que requirieron ayuda de otra persona o fue acompañada por pronta recuperación después de carbohidratos orales, glucosa intravenosa o administración de glucagón.

No se presentaron diferencias significativas en el porcentaje de hipoglicemia nocturna.

- **Yki-Järvinen et al, 2006. Estudio LANMET⁵².**

No define el método para generar la secuencia de asignación. No define el tipo de aleatorización. No se refiere a la forma para ocultar la secuencia de asignación hasta las intervenciones. No se refiere a quien generó la secuencia de asignación. No se explica quien estuvo cegado durante las intervenciones. Sí se refiere a las pérdidas en los grupos luego de la intervención. Cumple un criterio de calidad. Alto riesgo de sesgo.

La hipoglicemia fue definida como glucosa en plasma menor o igual a 4 mmol/l. Hipoglicemia severa se estableció con síntomas de hipoglicemia asociados a glucosa en sangre menor de 3.1 mmol/l, necesidad de asistencia por otra persona o pronta recuperación después de carbohidratos orales, glucosa intravenosa o glucagón

El número de episodios de hipoglicemia por paciente fue más bajo en el grupo de Glargina que en el grupo de NPH durante las primeras doce semanas, sin llegar a ser significativo, pero luego la frecuencia fue similar.

Según la lista de chequeo Consort cumple 26/37 ítems.

- **Yokoyama,H et al, 2006. Efficacy of conversion from bedtime NPH insulin to morning insulin glargine in type diabetic patients on basal prandial insulin therapy⁵⁴.**

No hace referencia a la generación de la secuencia de asignación ni al tipo de aleatorización. No menciona al mecanismo para ocultar la asignación. No refiere quien generó la secuencia de asignación. No explica quien estuvo cegado

después de asignar las intervenciones. No se refiere a las pérdidas en los grupos luego de la aleatorización. No cumple ningún criterio de calidad. Alto riesgo en sesgos.

Del listado de chequeo Consort cumple 19 de 37 ítems. 51%.

La hipoglicemia fue definida como síntomas clínicos que fueron confirmados o niveles de glucosa en sangre confirmados, menores de 3.3 mmol/ (60 mgs/dl).
Hipoglicemia leve cuando el episodio fue tratado por el mismo paciente.
Hipoglicemia severa: cuando requirió de cualquier clase de ayuda externa.
La dosis de insulina glargina se incrementó gradualmente, mientras que la NPH no se cambió. No se encontró diferencias en la frecuencia de hipoglicemia en los dos grupos.

- **Eliaschewitz, F et al, 2006. Therapy in type 2 diabetes: insulin glargine vs. NPH insulin both in combination with glimepiride⁷¹.**

No refiere el método de generar la secuencia de asignación aleatoria. No define el tipo de aleatorización. No declara el método de asignación oculta, no se refiere acerca de la implementación de asignación oculta. No refiere quien se mantuvo cegado después de asignar las intervenciones. Si hace alusión a las pérdidas después de la asignación aleatoria.

Cumple un ítem de calidad. Alto riesgo de sesgo. Según la lista de chequeo Consort cumple 24 ítems de 37.

Define la hipoglicemia leve: con valores de glicemia entre 50-75 mgs/dl /2,8 -4,2 mmol/l).

Hipoglicemia moderada: glicemia menor de 50 mgs/dl,
Hipoglicemia severa: síntomas de hipoglicemia más niveles de glucosa en sangre menores de 50 mgs/dl, que requirieron la ayuda de otra persona o pronta recuperación después de carbohidratos orales, glucosa intravenosa o glucagón.

- **Pan, C et al, 2007. Insulin glargine vs NPH insulin therapy in asian type 2 diabetes patients⁷².**

No describe el método utilizado para generar la secuencia de asignación. No define el tipo de aleatorización. No ilustra el mecanismo utilizado para implementar la ocultación de la asignación. No explica quien generó la secuencia de asignación. No explica quien se mantuvo cegado después de la aleatorización. Si define los retiros en los grupos de tratamiento. Obtiene un punto de tres posibles en el análisis de calidad del estudio.

Alto riesgo de sesgo. Con la lista de chequeo Consort obtiene 24/37.

Hipoglicemia severa: la define como un evento con síntomas de hipoglicemia, asociados con valores de glucosa en sangre menores de 50 mgs/dl (2,8 mmol/l). o pronta recuperación después de carbohidratos orales, glucosa intravenosa o glucagón y la ayuda de terceros. No define otros tipos de hipoglicemia.

Mide la hipoglicemia por episodios por grupo de tratamiento no se pudo incluir en el meta análisis, a pesar que en la metodología se describe por proporción de pacientes con hipoglicemia.

- **De Mattia et al, 2009. Comparison of glicaeamic control in patients with type 2 diabetes on basal insulin and fixed combination oral antidiabetic treatment: results of pilot study⁷³.**

No refiere el método utilizado para generar la secuencia de asignación aleatoria. No explica el tipo de aleatorización. No ilustra el mecanismo para la ocultación de la asignación. No describe quien generó la secuencia de asignación, quien seleccionó a los participantes, y quien los asignó a las intervenciones. No determina quien se mantuvo cegado después de asignar las intervenciones. Sí describe el manejo de los retiros.

Según la lista de chequeo Consort cumple 27/37 ítems.72%. Cumple un ítem de tres posibles para evaluación de calidad. Alto riesgo de sesgo. No define la hipoglicemia.

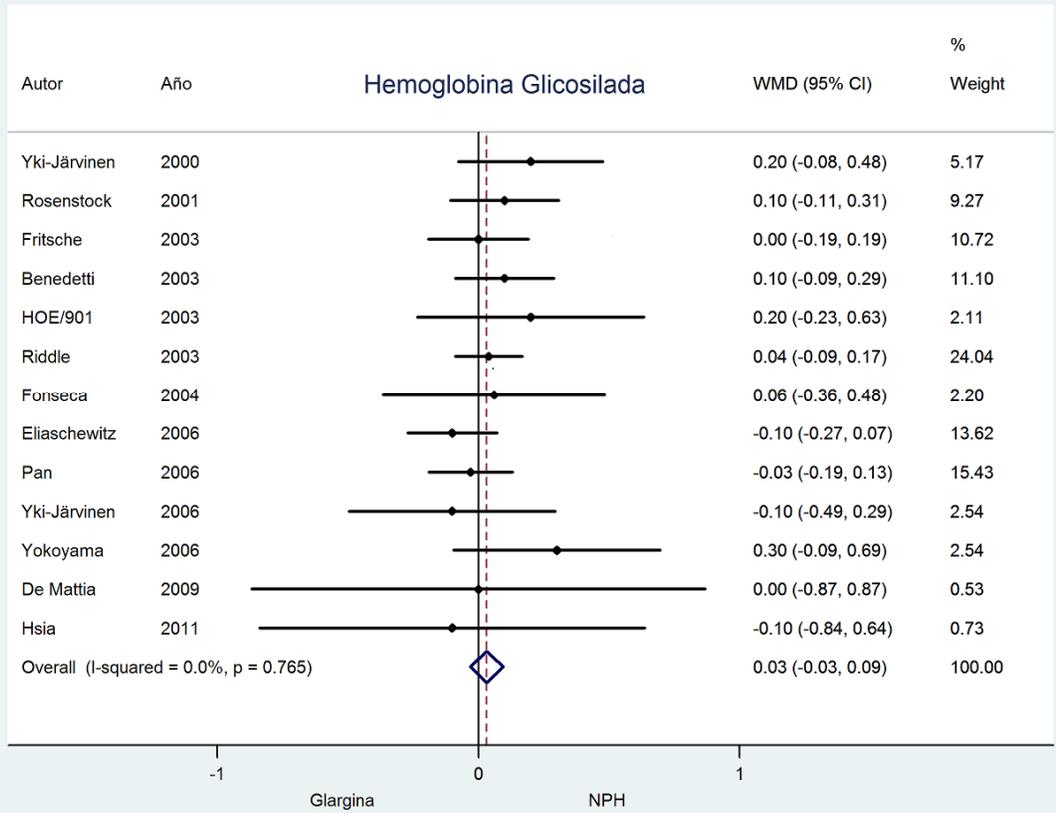
- **Hsia, S et al, 2011. Insulin glargine compared to NPH among insulin-naïve, us. inner city, ethnic minority type 2 diabetic patients⁵⁰.**

No cumple con el método para generar la secuencia de asignación aleatoria. No refiere el tipo de aleatorización. No expone el mecanismo utilizado para ocultar la secuencia de asignación aleatoria. No refiere quien generó la secuencia de asignación. No explica quien se mantuvo cegado después de asignar las intervenciones. Sí se refiere a las pérdidas de los pacientes luego de la aleatorización. Obtiene un punto de tres posibles. Alto riesgo de sesgo en los resultados.

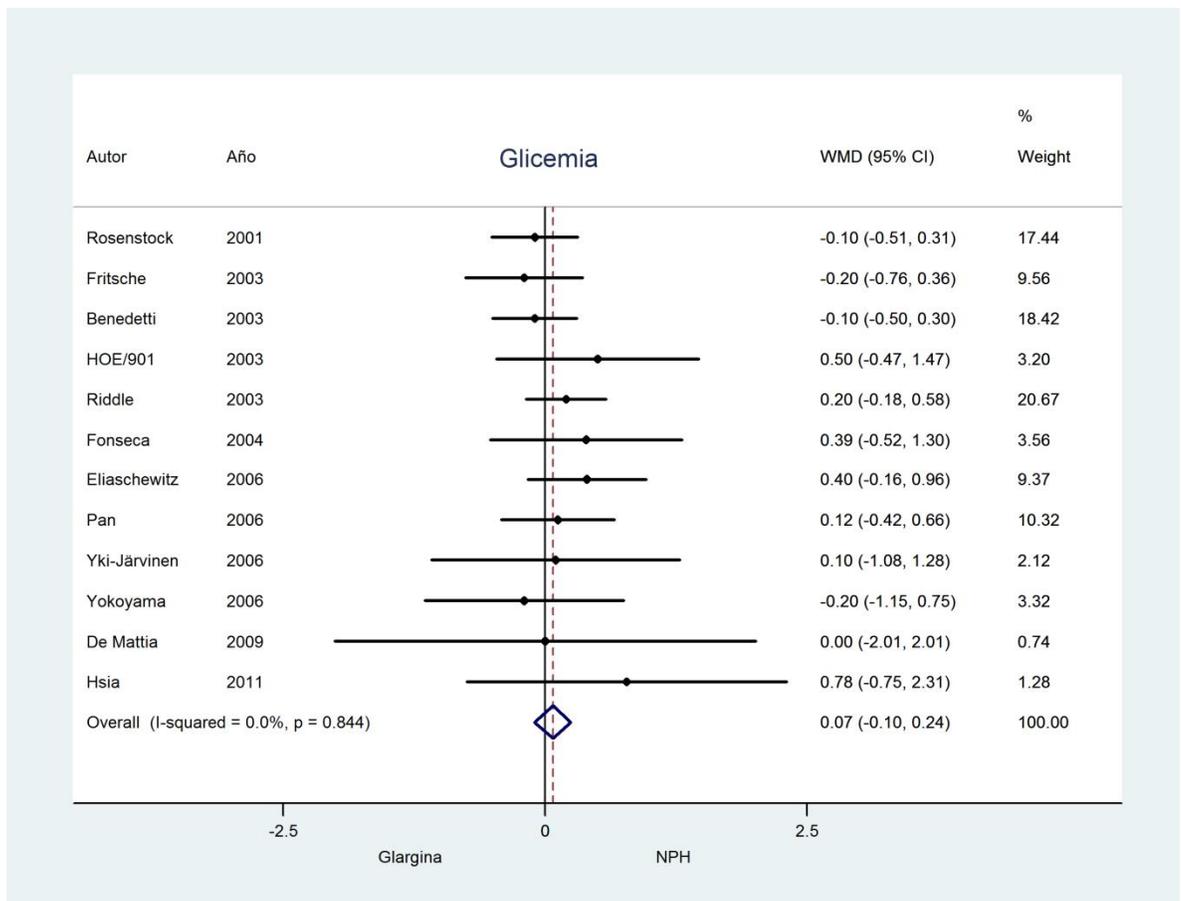
De la lista de chequeo Consort cumple 27/37. 72%.

Define hipoglicemia como la ocurrencia de síntomas clásicos que fueron revertidos por la ingesta de alimentos con o sin corroboración de lecturas bajas de glucosa. No describe otros tipos hipoglicemia como leve o severa.

La evaluación de la hipoglicemia se realizó por tasas y porcentaje. No encontró diferencias significativas en los dos grupos.

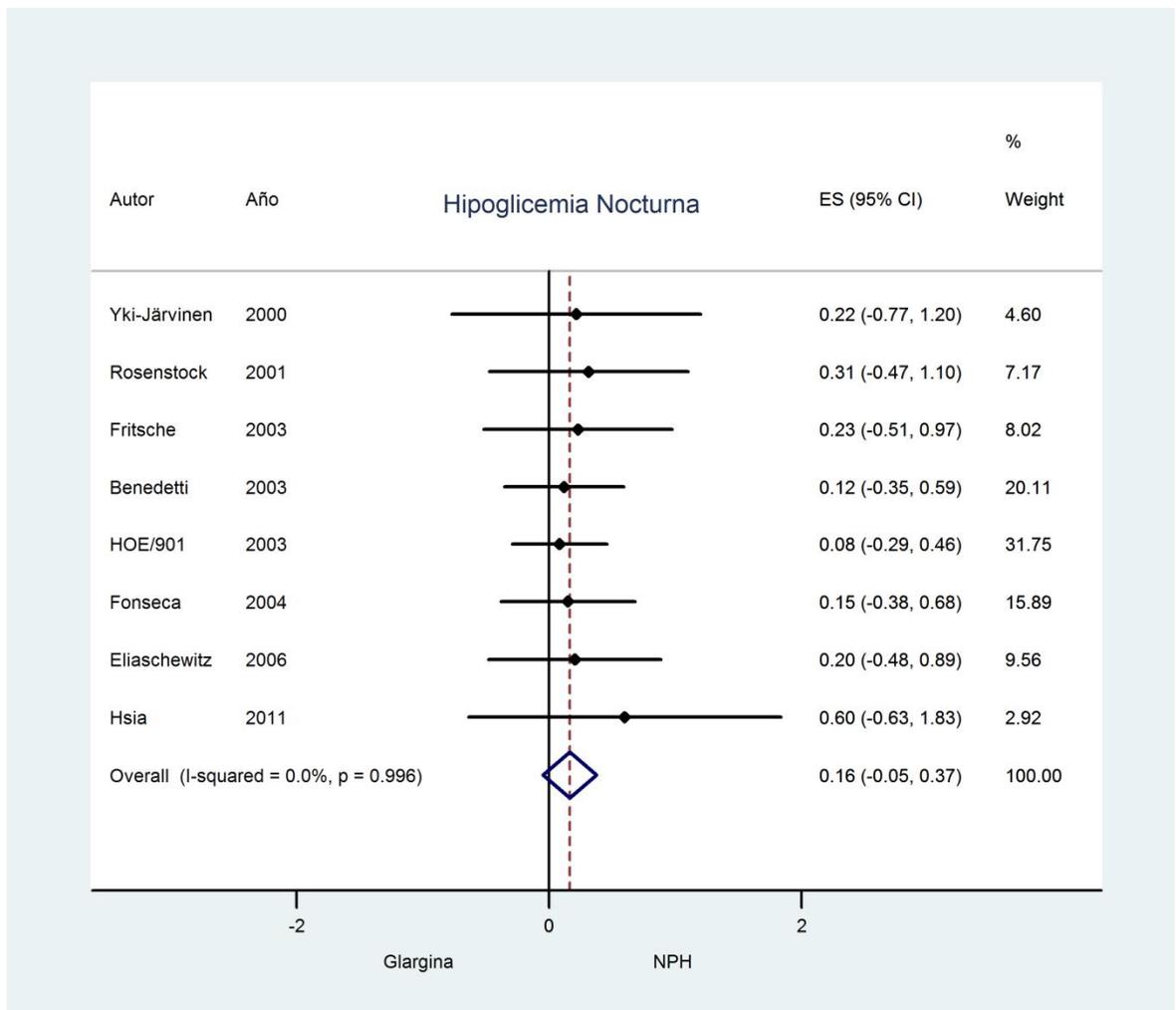


El forest plot de la hemoglobina glicosilada muestra los intervalos de confianza de los 13 artículos incluidos y su peso con relación al meta-análisis. La gráfica muestra la diferencia de medias ponderada. No se encuentra diferencia estadísticamente significativa en la reducción de los valores de hemoglobina glicosilada en los dos tratamientos. El intervalo de confianza conjunto contiene el valor cero, con límites entre menos 3 y 9 por ciento. El estudio de mayor peso es el de Riddle. El valor de $p = 0.765$ no es significativo. Con un valor de $I^2 = 0$, demostrando no heterogeneidad.



El forest plot para la glicemia, donde se muestra la diferencia de medias ponderada, se visualiza también que todos los estudios incluyen en el intervalo de confianza el valor de cero. No se evidencia diferencia estadísticamente significativa en la disminución de la glicemia entre la insulina Glargina y la NPH. El intervalo de confianza del estadístico resumen va desde menos 0.10 a 0.24 mmol/L. Se aprecia un valor de p de 0,844, el valor de I² es igual a cero. Demostrando de nuevo homogeneidad en el resultado.

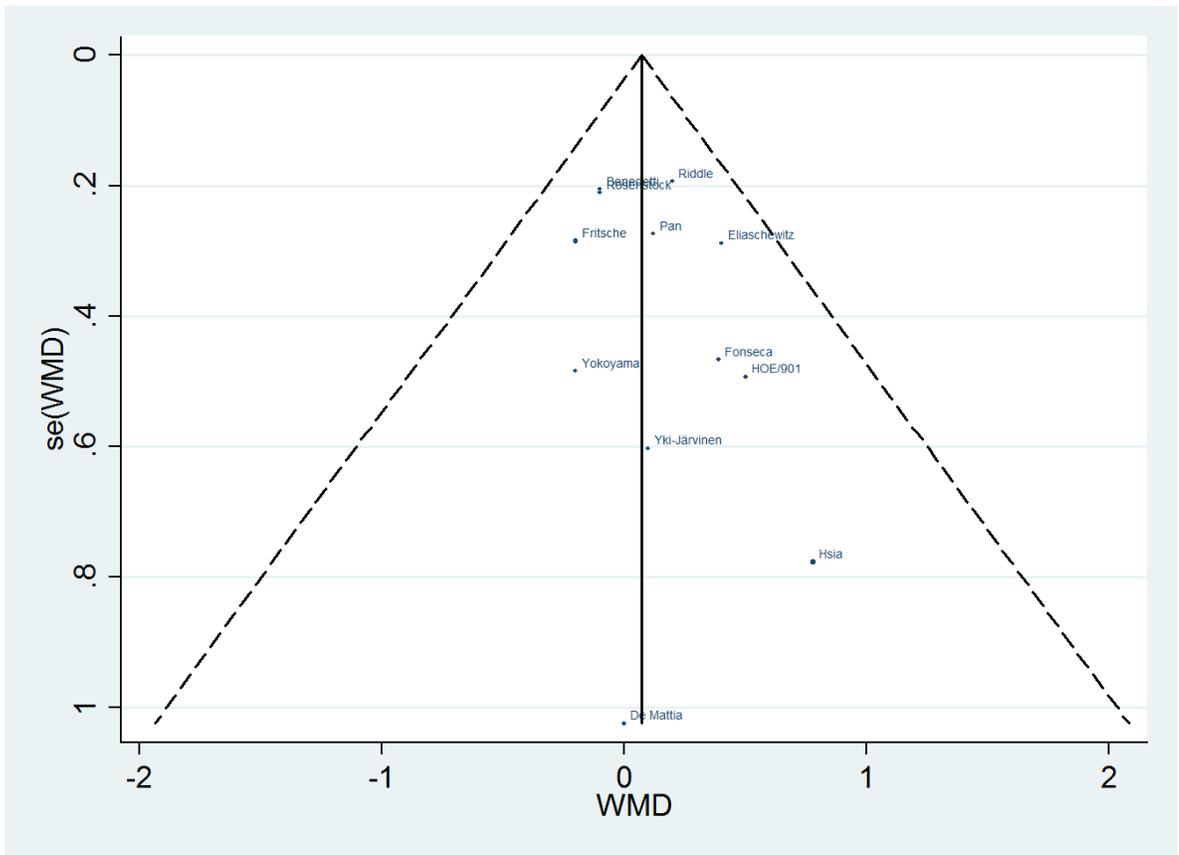
Los estudios más precisos son los de Riddle, Benedetti y Rosenstock.



El forest plot para la hipoglicemia nocturna muestra las diferencias en las proporciones del evento entre las dos insulinas. Todos los intervalos de confianza de los estudios incluidos contienen el valor de cero. El estadístico conjunto tiene un valor de 16% con límite inferior de menos 5% y límite superior de 37%. No existe diferencia estadísticamente significativa en la presencia de hipoglicemia nocturna entre los dos tratamientos. Con un valor de $p = 0,996$.

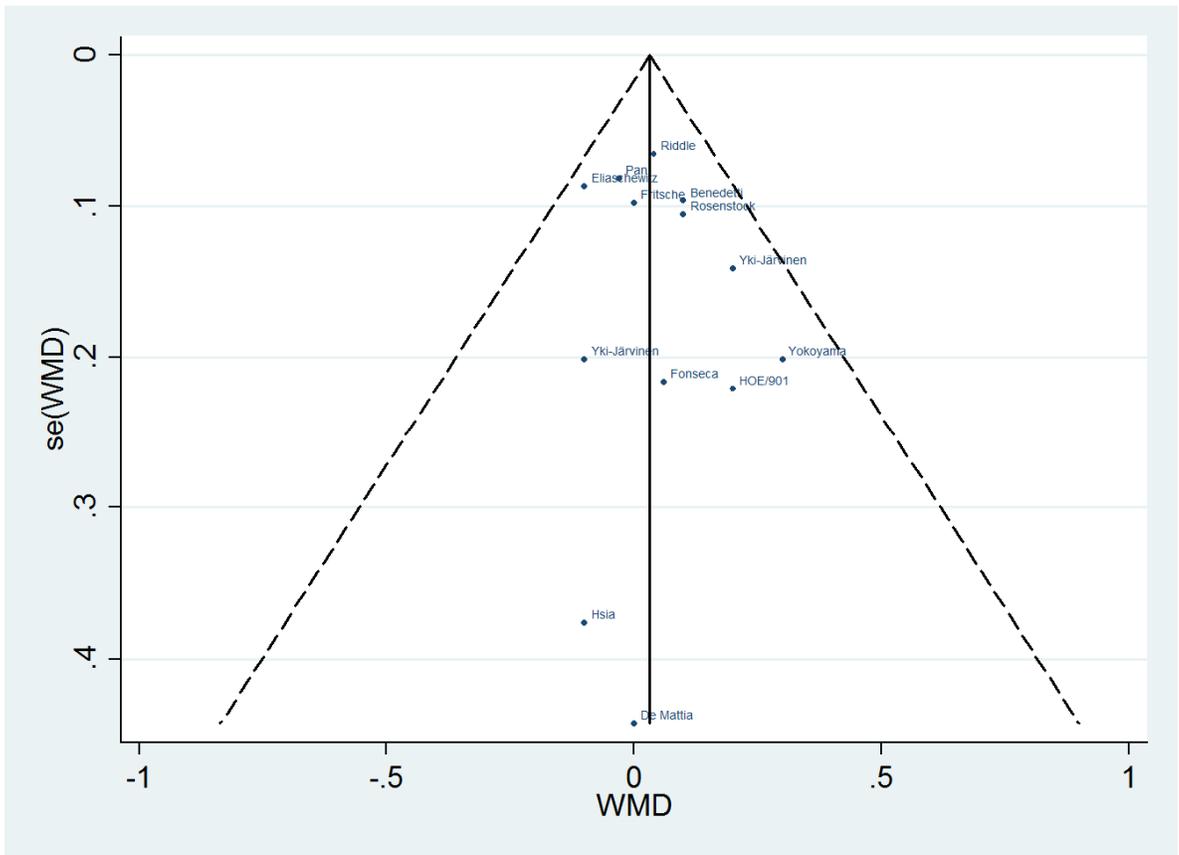
No se aprecia heterogeneidad en el resultado; el valor de I^2 es cero

No se realiza la cuantificación del NNT ya que no existe diferencia en la presentación de la hipoglicemia nocturna.



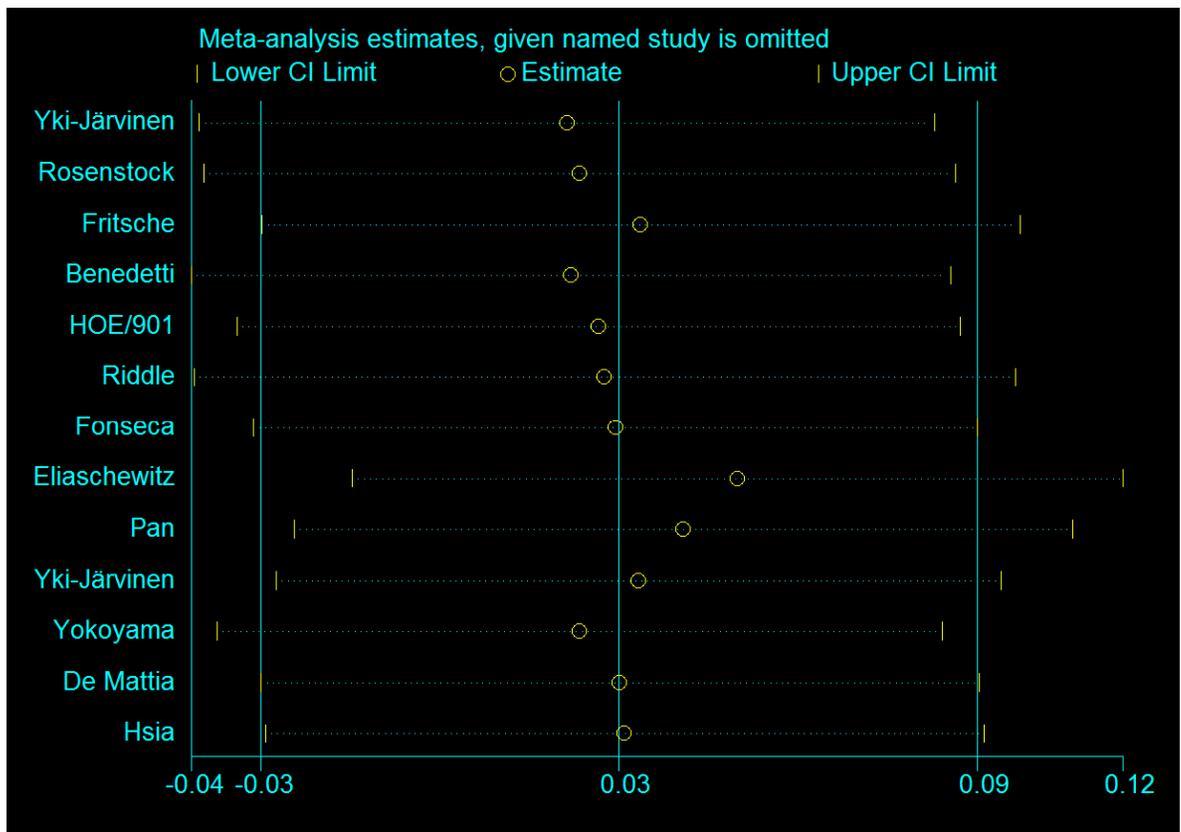
Funnel plot glicemia.

En su mayoría los estudios son simétricos con relación a la vertical, descartándose el sesgo de publicación.



Funnel plot de la hipoglicemia

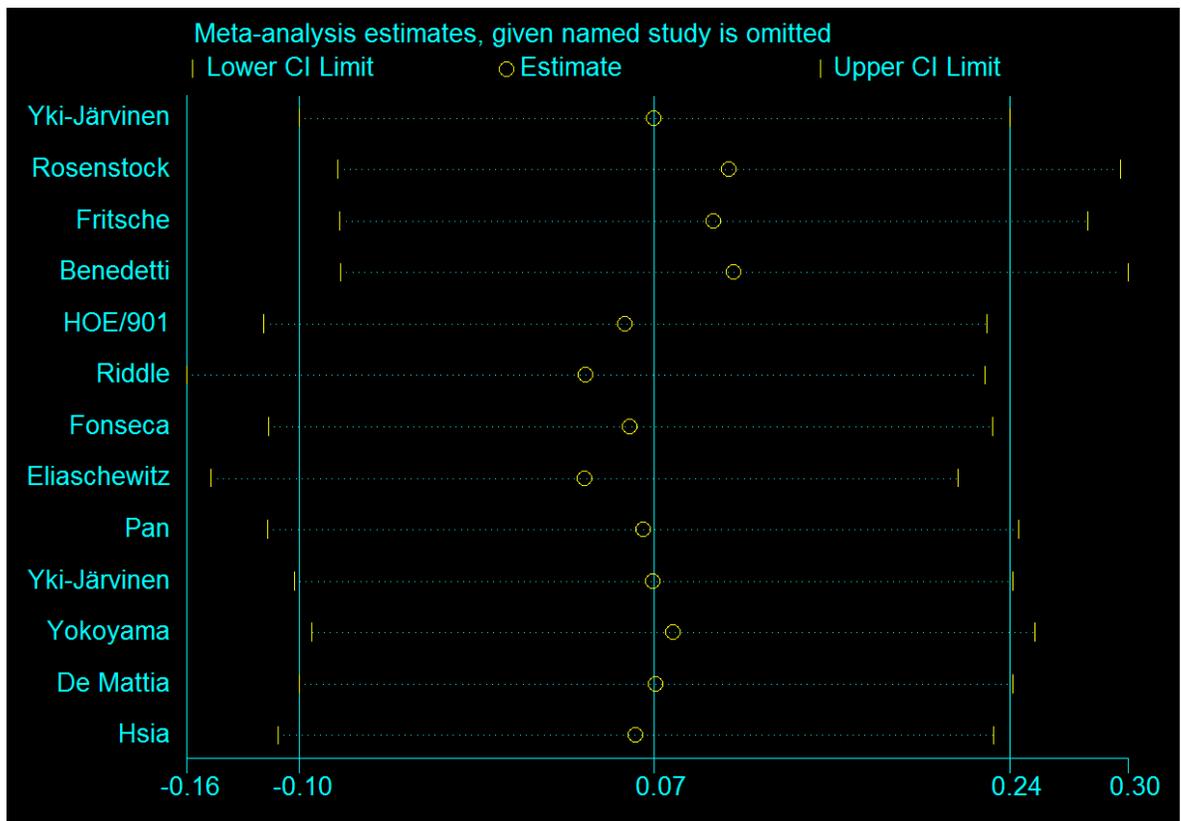
Se aprecia también simetría de los artículos con relación al eje vertical descartándose el sesgo de publicación.



Análisis de sensibilidad Hemoglobina glicosilada.

La gráfica muestra los límites de los intervalos de confianza de los artículos incluidos en la revisión, así como la diferencia promedio obtenida en el valor de hemoglobina glicosilada en cada estudio. Además muestra el promedio ponderado de la diferencia obtenida. Se aprecia también el intervalo de confianza del estadístico resumen que va desde menos 3% a 9%.

Al retirar cualquiera de los estudios, el intervalo de confianza conjunto no se ve afectado. Demostrándose robustez en el resultado.

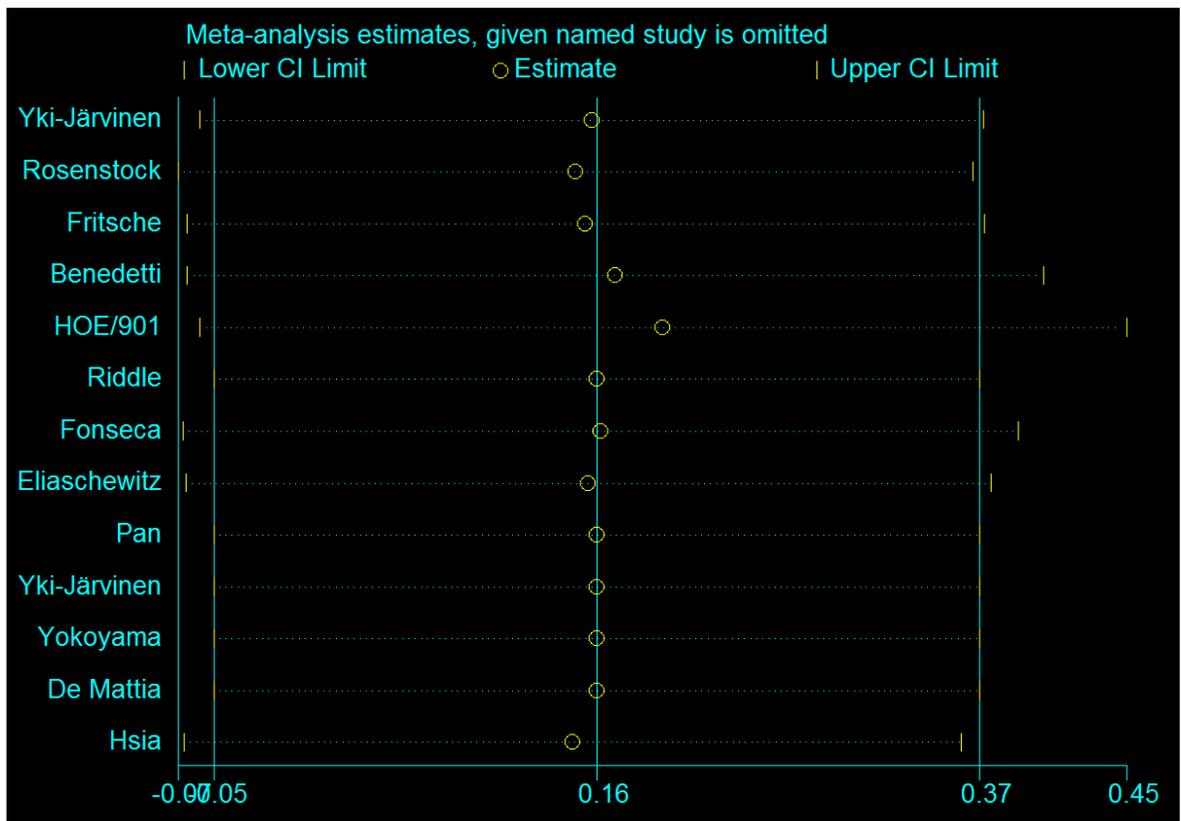


Análisis de sensibilidad Glicemia.

La gráfica anterior muestra que el promedio ponderado de la diferencia en la glicemia de los estudios incluidos es de 0.07 mmol/L, con un intervalo de confianza que va desde menos 0.10 a 0.24 mmol/L.

Se visualiza además los intervalos de confianza y los estadísticos correspondientes a cada estudio.

Se puede concluir que retirando uno a uno cualquiera de los estudios, no se afecta el resultado global. Demostrando de nuevo consistencia en su valor.



Hipoglicemia nocturna.

El análisis de sensibilidad para la hipoglicemia nocturna muestra los siguientes hallazgos:

El intervalo conjunto tiene como límite inferior menos 5% y su límite superior 37% con un valor promedio ponderado de 16%.

Muestra los intervalos de confianza de cada uno de los estudios incluidos.

Al retirar uno a uno los estudios, no se afecta el intervalo de confianza conjunto, demostrando de nuevo solidez en los resultados.

8. DISCUSIÓN.

Los análogos de insulina de larga acción son una alternativa a la insulina NPH en el tratamiento de la diabetes mellitus, pero por otra parte ya se ha demostrado su mayor costo sin beneficios adicionales frente al tratamiento estándar¹⁴. Este meta-análisis no encontró diferencias entre la insulina glargina y la NPH en el control del paciente diabético tipo 2. Los niveles de glicemia en ayunas y de Hb A1c fueron similares en ambos grupos de tratamiento, lo cual es similar a los hallazgos encontrados en revisiones previas^{47. 49}. La proporción de eventos hipoglicémicos nocturnos fue similar en los dos grupos, lo cual sugiere que ambos tipos de insulina tienen perfiles de seguridad y eficacia similares. En oposición a los resultados de revisiones anteriores, en este meta-análisis no se encontraron diferencias en la proporción de hipoglicemia nocturna entre los dos tratamientos.

Tres meta-análisis previos han encontrado menor tasa de eventos hipoglicémicos con la insulina glargina^{47. 49}. Horvath publicó el primer meta-análisis⁴⁷, el cual incluyó solo 6 ensayos clínicos disponibles para la fecha de su realización, sin embargo en el análisis de hipoglicemias solo pudo incluir 3 ensayos dada la limitación por las diferentes unidades de medidas que reportaban dichos eventos. Monami et al⁴⁸, revisó finalmente 8 ensayos clínicos y encontró datos similares en el número de eventos hipoglicémicos, pero también una mayor ganancia de peso en los pacientes que recibieron insulina glargina; además no incluye el forest plot con los estudios y sus respectivos pesos e intervalos de confianza. El estudio LANMET⁵² comparó glargina en la mañana vs NPH en la noche, y el mayor número de eventos hipoglicémicos reportados fueron nocturnos y solo durante las primeras 12 semanas, después de este periodo no encontró diferencias. El estudio de Monami et al, hace un reporte de mayor número de eventos hipoglicémicos con NPH, sin embargo no se estandarizó este resultado, los ensayos incluidos tenían diferentes puntos de corte en la definición de

hipoglicemias, además se tuvo en cuenta un mayor número de eventos sintomáticos referidos por los pacientes pero sin confirmación ni por glucómetro ni glicemia central. Al hacer un análisis detallado de los ensayos del estudio de Monami, los resultados son similares a los encontrados en la presente revisión. Las diferencias en la definición de hipoglicemia en los diferentes estudios, así como el solo reporte de síntomas sin confirmación, no permiten hacer una adecuada comparación. Los meta-análisis previamente publicados fueron patrocinados por el productor de insulina glargina. Esta diferencias entre meta-análisis patrocinados por la industria y los no patrocinados ya ha sido reportada⁷⁴.

Meta-análisis que evalúan Insulina Glargina y NPH

Horvath et al*. 2007 (33)	Monami et al*. 2008 (34)	Bazzano et al. 2008 (35)	Martínez & Zapata. 2016
Yki-Jarvinen et al. 2000	Yki-Jarvinen et al.	Yki-Jarvinen et al.	Yki-Jarvinen et al.
Rosenstock et al. 2001	Rosenstock et al.	Rosenstock et al.	Rosenstock et al.
Fritsche et al. 2003	Fritsche et al.	Fritsche et al.	Fritsche et al.
Massi Benedetti et al. 2003	Massi Benedetti et al.	HOE Study Group. 2003	HOE Study Group.
Riddle et al. 2003	Riddle et al.	Massi Benedetti et al.	Massi Benedetti et al.
Fonseca et al. 2004	Fonseca et al.	Riddle et al.	Riddle et al.
Eliaschewitz et al. 2006	Eliaschewitz et al.	Fonseca et al.	Fonseca et al.
Yki-Jarvinen et al. 2006	Yki-Jarvinen et al.	Eliaschewitz et al.	Eliaschewitz et al.
Yokoyama et al. 2006	Yokoyama et al.	Yki-Jarvinen et al.	Yki-Jarvinen et al.
	Pan et al. 2007	Yokoyama et al.	Yokoyama et al.
	Wang et al. 2007	Pan et al.	Pan et al.
		Wang et al.	De Mattia et al. 2009
			Hsia, S. 2011

* Incluyen otras insulinas de larga acción.

Por otra parte, el trabajo de Horvath publicado en el 2006 inicia su revisión con más de 2000 artículos sobre el tema, aunque en la actualidad glargina da cuenta de menos de 400 ensayos clínicos. En una revisión de Bazzano et al⁴⁹, hacen búsquedas desde los años 1966 y 1974 para las bases de datos MEDLINE y EMBASE, respectivamente, cuando la insulina glargina fue introducida al mercado

a partir del año 2000. El grupo PRISMA^{75,76} ha insistido en la calidad de la búsqueda como herramienta importante al inicio de una revisión sistemática. De otro lado, se debe señalar que ninguno de los dos estudios previos reportan el valor del estadístico de heterogeneidad (I^2), Horvath utiliza un modelo de efectos fijos.

Este estudio tiene varias fortalezas. Primero, se hizo la búsqueda siguiendo las guías recomendadas por la estrategia PRISMA, y la lista de chequeo de los ensayos incluidos se evaluó con la guía CONSORT⁵⁸. La calidad metodológica se evaluó siguiendo los parámetros definidos por Egger⁵⁹. Por otra parte, se calculó el estadístico I^2 de heterogeneidad con resultado igual a cero por lo cual se utilizó un modelo de efectos fijos, con mayor robustez en los resultados. Además los hallazgos del funnel plot verifican la ausencia de los sesgos de publicación.

Las principales limitaciones de este trabajo pueden resumirse en dos grupos. Primero, referente a metodología se debe aclarar que aunque en un principio no hubo restricción de idiomas, en el análisis final solo se incluyeron artículos en inglés, dado que en las demás bases de datos revisadas no se encontraron estudios relevantes. Además no se hizo búsqueda de literatura gris, solo se utilizaron bases de datos electrónicas; sin embargo, el número de estudios seleccionados en esta revisión es mayor al número de estudios de las revisiones anteriores. En segundo lugar, dada la baja calidad metodológica de los estudios incluidos no es contundente el resultado, sin embargo este hallazgo es similar al reportado por Horvath quien también refiere baja calidad metodológica de los ensayos clínicos revisados.

Por otra parte, la definición de hipoglicemia no estaba estandarizada, con diferentes valores de glucosa para su clasificación; los ensayos clínicos utilizaron diferentes unidades de medición para el reporte de los eventos de hipoglicemia (tasas de eventos, proporciones de pacientes con hipoglicemias, número total de

episodios, eventos/paciente año o mes) lo cual dificultó la comparación de esta variable. Caso particular merece el estudio de Pan et al⁷² quien en la metodología describe que realizará la medición de hipoglicemias en proporciones de pacientes pero solo es reportada en número de episodios por cada rama de tratamiento. Adicionalmente, la gran mayoría de los eventos de hipoglicemia en los estudios primarios son auto-reportados, sin confirmación de los valores de glucosa, lo que podría generar sesgos dada la subjetividad de la sintomatología. Además los ensayos clínicos realizados a la fecha son abiertos, justificado por las características físicas diferentes de los dos tipos de insulinas, inclinando a los pacientes y autores a sus preferencias; encontrándose aquí otra fuente importante de sesgos.

9. CONCLUSIONES

El uso del análogo de insulina de larga acción glargina no muestra diferencias en la eficacia y seguridad frente al tratamiento estándar (insulina NPH). No hay justificación para su uso frecuente, aquello que por su parte conlleva mayores costos para un sistema de salud ya desgastado y en crisis. Se requiere además llevar a cabo nuevos ensayos clínicos controlados aleatorizados con mayor número de pacientes y de alta calidad metodológica que comparen los dos tipos de insulinas, para dirimir las reales diferencias que puedan existir.

Con los hallazgos a la fecha no hay evidencia suficiente a favor de insulina glargina que permita recomendarla e incluirla como primera línea de tratamiento en los pacientes diabéticos adultos tipo 2.

Dada la baja calidad metodológica de los ensayos clínicos disponibles en la literatura mundial, los resultados de este meta-análisis deben ser interpretados con precaución.

BIBLIOGRAFÍA

1. Powers AC. Diabetes mellitus: Diagnosis, Classification and Pathophysiology. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. 19th ed. New York: Mc Graw Hill; p. 2399.
2. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011 Dec;94(3):311-21.
3. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. In 2007. *Diabetes Care.* 2008 Mar;31(3):596-615.
4. Campuzano-Maya G, Latorre-Sierra G. HbA1c en el diagnóstico y en el manejo de la diabetes. *Med Lab.* 2010;16(5-6):211.
5. Aschner P. Epidemiología de la diabetes en Colombia. *Av En Diabetol.* 2010 Apr;26(2):95-100.
6. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes--2013. *Diabetes Care.* 2012 Dec 20;36(Supplement_1):S11-66.
7. Lee P, Chang A, Blaum C, Vlajnic A, Gao L, Halter J. Comparison of safety and efficacy of insulin glargine and neutral protamine Hagedorn insulin in older adults with type 2 diabetes mellitus: results from a pooled analysis. *J Am Geriatr Soc.* 2012 Jan;60(1):51-9.
8. Mu P, Lu H, Zhang G, Chen Y, Fu J, Wang M, et al. Comparison of fasting capillary glucose variability between insulin glargine and NPH. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011 Jan;91(1):e4-7.
9. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J, Insulin Glargine 4002 Study Investigators. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2003 Nov;26(11):3080-6.
10. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ.* 2000 Aug 12;321(7258):405-12.
11. Hu M, Luo Y, Zhang L, Yang X, Zhang H. [Comparison on efficacy and safety of two regimens for treatment of type 2 diabetes mellitus: glargine plus metformin versus neutral protamine Hagedorn plus metformin]. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi J Biomed Eng Shengwu Yixue Gongchengxue Zazhi.* 2010 Jun;27(3):622-5.
12. Rosenstock J, Schwartz SL, Clark CM, Park GD, Donley DW, Edwards MB. Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin. *Diabetes Care.* 2001 Apr;24(4):631-6.
13. Rosenstock J, Fonseca V, McGill JB, Riddle M, Hallé J-P, Hramiak I, et al. Similar progression of diabetic retinopathy with insulin glargine and neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in

patients with type 2 diabetes: a long-term, randomised, open-label study. *Diabetologia*. 2009 Sep;52(9):1778-88.

14. Hauner H, Kohlmann T, Landgraf W, Holle R, Pirk O, Scholten T. [Costs of antihyperglycemic drugs and consumables and treatment satisfaction in patients with type 2 diabetes. Results of the health care research study LIVE-DE (long-acting insulin glargine compared with NPH insulin in Germany)]. *Dtsch Med Wochenschr* 1946. 2009 Jun;134(23):1207-13.
15. Schöffski O, Breitscheidel L, Benter U, Dippel F-W, Müller M, Volk M, et al. Resource utilisation and costs in patients with type 2 diabetes mellitus treated with insulin glargine or conventional basal insulin under real-world conditions in Germany: LIVE-SPP study. *J Med Econ*. 2008;11(4):695-712.
16. Warren E, Weatherley-Jones E, Chilcott J, Beverley C. Systematic review and economic evaluation of a long-acting insulin analogue, insulin glargine. *Health Technol Assess Winch Engl*. 2004 Nov;8(45):iii, 1-57.
17. Dyck R, Osgood N, Lin TH, Gao A, Stang MR. Epidemiology of diabetes mellitus among First Nations and non-First Nations adults. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 2010 Feb 23;182(3):249-56.
18. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet*. 2011 Jul 2;378(9785):31-40.
19. Smyth S, Heron A. Diabetes and obesity: the twin epidemics. *Nat Med*. 2006 Jan;12(1):75-80.
20. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet*. 2011 Feb 12;377(9765):557-67.
21. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2010. *Diabetes Care*. 2010 Jan;33 Suppl 1:S11-61.
22. Harris MI. Diabetes in America: epidemiology and scope of the problem. *Diabetes Care*. 1998 Dec;21 Suppl 3:C11-14.
23. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet*. 2005 Apr 9;365(9467):1333-46.
24. Seino S, Shibasaki T, Minami K. Dynamics of insulin secretion and the clinical implications for obesity and diabetes. *J Clin Invest*. 2011 Jun;121(6):2118-25.
25. Lin Y, Sun Z. Current views on type 2 diabetes. *J Endocrinol*. 2010 Jan;204(1):1-11.

26. Surampudi PN, John-Kalarickal J, Fonseca VA. Emerging concepts in the pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *Mt Sinai J Med N Y.* 2009 Jun;76(3):216-26.
27. Rhodes CJ. Type 2 diabetes-a matter of beta-cell life and death? *Science.* 2005 Jan 21;307(5708):380-4.
28. Robertson RP, Harmon J, Tran PO, Tanaka Y, Takahashi H. Glucose toxicity in beta-cells: type 2 diabetes, good radicals gone bad, and the glutathione connection. *Diabetes.* 2003 Mar;52(3):581-7.
29. Robertson R, Zhou H, Zhang T, Harmon JS. Chronic oxidative stress as a mechanism for glucose toxicity of the beta cell in type 2 diabetes. *Cell Biochem Biophys.* 2007;48(2-3):139-46.
30. Yki-Järvinen H. Glucose toxicity. *Endocr Rev.* 1992 Aug;13(3):415-31.
31. Wallace TM, Matthews DR. Coefficient of failure: a methodology for examining longitudinal beta-cell function in Type 2 diabetes. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* 2002 Jun;19(6):465-9.
32. Björnholm M, Zierath JR. Insulin signal transduction in human skeletal muscle: identifying the defects in Type II diabetes. *Biochem Soc Trans.* 2005 Apr;33(Pt 2):354-7.
33. Joost H-G, Bell GI, Best JD, Birnbaum MJ, Charron MJ, Chen YT, et al. Nomenclature of the GLUT/SLC2A family of sugar/polyol transport facilitators. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002 Apr;282(4):E974-976.
34. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2010 Jan 1;33(Supplement_1):S62-9.
35. Bornfeldt KE, Tabas I. Insulin resistance, hyperglycemia, and atherosclerosis. *Cell Metab.* 2011 Nov 2;14(5):575-85.
36. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet.* 2010 Jul 10;376(9735):124-36.
37. Goto A. Diabetic nephropathy. *N Engl J Med.* 2002 Sep 19;347(12):947-948-948.
38. Said G. Diabetic neuropathy--a review. *Nat Clin Pract Neurol.* 2007 Jun;3(6):331-40.
39. Lorenzi M. Glucose toxicity in the vascular complications of diabetes: the cellular perspective. *Diabetes Metab Rev.* 1992 Jul;8(2):85-103.
40. Imran SA, Rabasa-Lhoret R, Ross S. Targets for Glycemic Control. *Can J Diabetes.* 2013 Apr;37:S31-4.
41. Peterson KP, Pavlovich JG, Goldstein D, Little R, England J, Peterson CM. What is hemoglobin A1c? An analysis of glycosylated hemoglobins by electrospray ionization mass spectrometry. *Clin Chem.* 1998 Sep;44(9):1951-8.

42. Harper W, Clement M, Goldenberg R, Hanna A, Main A, Retnakaran R, et al. Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes. *Can J Diabetes*. 2013 Apr;37:S61-8.
43. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet Lond Engl*. 1998 Sep 12;352(9131):854-65.
44. Goykhman S, Drincic A, Desmangles JC, Rendell M. Insulin Glargine: a review 8 years after its introduction. *Expert Opin Pharmacother*. 2009 Mar;10(4):705-18.
45. Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C, Porcellati F, Bartocci L, Di Vincenzo A, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. *Diabetes*. 2000 Dec;49(12):2142-8.
46. Singh SR, Ahmad F, Lal A, Yu C, Bai Z, Bennett H. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Med Can*. 2009 Feb 17;180(4):385-97.
47. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzner TW, Plank J, et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(2):CD005613.
48. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008 Aug;81(2):184-9.
49. Bazzano LA, Lee LJ, Shi L, Reynolds K, Jackson JA, Fonseca V. Safety and efficacy of glargine compared with NPH insulin for the treatment of Type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2008 Aug;25(8):924-32.
50. Hsia SH. Insulin glargine compared to NPH among insulin-naïve, U.S. inner city, ethnic minority type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011 Mar;91(3):293-9.
51. Varewijck AJ, Janssen JAMJL, Vähätalo M, Hofland LJ, Lamberts SWJ, Yki-Järvinen H. Addition of insulin glargine or NPH insulin to metformin monotherapy in poorly controlled type 2 diabetic patients decreases IGF-I bioactivity similarly. *Diabetologia*. 2012 Apr;55(4):1186-94.
52. Yki-Järvinen H, Kauppinen-Mäkelin R, Tiikkainen M, Vähätalo M, Virtamo H, Nikkilä K, et al. Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study. *Diabetologia*. 2006 Mar;49(3):442-51.
53. Korytkowski MT, Salata RJ, Koerbel GL, Selzer F, Karslioglu E, Idriss AM, et al. Insulin therapy and glycemic control in hospitalized patients with diabetes during enteral nutrition therapy: a randomized controlled clinical trial. *Diabetes Care*. 2009 Apr;32(4):594-6.

54. Yokoyama H, Tada J, Kamikawa F, Kanno S, Yokota Y, Kuramitsu M. Efficacy of conversion from bedtime NPH insulin to morning insulin glargine in type 2 diabetic patients on basal-prandial insulin therapy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006 Jul;73(1):35-40.
55. Waugh N, Cummins E, Royle P, Clar C, Marien M, Richter B, et al. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess Winch Engl.* 2010 Jul;14(36):1-248.
56. Clayton D, Woo V, Yale J-F. Hypoglycemia. *Can J Diabetes.* 2013 Apr;37:S69-71.
57. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet.* 1999 Nov 27;354(9193):1896-900.
58. Schulz KF, Altman DG, Moher D, CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *Ann Intern Med.* 2010 Jun 1;152(11):726-32.
59. Egger M, editor. *Systematic reviews in health care: meta-analysis in context.* 2. ed., [Nachdr.]. London: BMJ Books; 2009. 487 p. (Medical research).
60. Altman DG, Bland JM. Statistics notes. Treatment allocation in controlled trials: why randomise? *BMJ.* 1999 May 1;318(7192):1209.
61. Schulz KF. Randomised trials, human nature, and reporting guidelines. *Lancet Lond Engl.* 1996 Aug 31;348(9027):596-8.
62. Noseworthy JH, Ebers GC, Vandervoort MK, Farquhar RE, Yetisir E, Roberts R. The impact of blinding on the results of a randomized, placebo-controlled multiple sclerosis clinical trial. *Neurology.* 1994 Jan;44(1):16-20.
63. May GS, DeMets DL, Friedman LM, Furberg C, Passamani E. The randomized clinical trial: bias in analysis. *Circulation.* 1981 Oct;64(4):669-73.
64. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ.* 2003 Sep 6;327(7414):557-60.
65. Higgins JPT, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med.* 2002 Jun 15;21(11):1539-58.
66. Yki-Järvinen H, Dressler A, Ziemer M, HOE 901/300s Study Group. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. HOE 901/3002 Study Group. *Diabetes Care.* 2000 Aug;23(8):1130-6.

67. HOE 901/2004 Study Investigators Group. Safety and efficacy of insulin glargine (HOE 901) versus NPH insulin in combination with oral treatment in Type 2 diabetic patients. *Diabet Med*. 2003 Jul;20(7):545-51.
68. Fritsche A, Schweitzer MA, Häring H-U, 4001 Study Group. Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2003 Jun 17;138(12):952-9.
69. Massi Benedetti M, Humburg E, Dressler A, Ziemer M. A one-year, randomised, multicentre trial comparing insulin glargine with NPH insulin in combination with oral agents in patients with type 2 diabetes. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Métabolisme*. 2003 Mar;35(3):189-96.
70. Fonseca V, Bell DS, Berger S, Thomson S, Mecca TE. A comparison of bedtime insulin glargine with bedtime neutral protamine hagedorn insulin in patients with type 2 diabetes: subgroup analysis of patients taking once-daily insulin in a multicenter, randomized, parallel group study. *Am J Med Sci*. 2004 Nov;328(5):274-80.
71. Eliaschewitz FG, Calvo C, Valbuena H, Ruiz M, Aschner P, Villena J, et al. Therapy in type 2 diabetes: insulin glargine vs. NPH insulin both in combination with glimepiride. *Arch Med Res*. 2006 May;37(4):495-501.
72. Pan C-Y, Sinnassamy P, Chung K-D, Kim K-W, LEAD Study Investigators Group. Insulin glargine versus NPH insulin therapy in Asian Type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007 Apr;76(1):111-8.
73. De Mattia G, Laurenti O, Moretti A. Comparison of glycaemic control in patients with Type 2 diabetes on basal insulin and fixed combination oral antidiabetic treatment: results of a pilot study. *Acta Diabetol*. 2009 Mar;46(1):67-73.
74. Jørgensen AW, Maric KL, Tendal B, Faurschou A, Gøtzsche PC. Industry-supported meta-analyses compared with meta-analyses with non-profit or no support: Differences in methodological quality and conclusions. *BMC Med Res Methodol*. 2008;8(1):60.
75. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2009 Aug 18;151(4):W65-94.
76. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev*. 2015;4:1.