

INFORME DE EVALUACIÓN

INSULINA DETEMIR

NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO

Nombre Comercial y presentación:	Levemir® (Novo Nordisk) 100 U/ML flexpen 5 plumas precargadas 3 ml (78,52 €)
Condiciones de dispensación:	Con receta médica
Fecha de evaluación:	Mayo 2006
Fecha de comercialización:	Junio 2004
Procedimiento de autorización:	Centralizado

Resumen:

Insulina detemir es un nuevo análogo de acción prolongada de la insulina humana comercializado para el tratamiento de la diabetes mellitus. Presenta gran afinidad por la albúmina tisular subcutánea y plasmática lo que condiciona una absorción lenta y una acción prolongada.

Eficacia. No hay evidencia de su eficacia sobre la morbimortalidad ni sobre las complicaciones de la diabetes. De los estudios comparativos disponibles, frente a insulina isofánica (NPH), puede deducirse una eficacia comparable en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 en cuanto al control global de la glucemia. En diabetes mellitus tipo 2 las evidencias disponibles son más limitadas y no permiten establecer ventajas frente al tratamiento con insulina NPH. No se dispone de estudios comparativos frente a insulina glargina, primer análogo de acción prolongada disponible.

Seguridad. Insulina detemir es bien tolerada y su perfil de seguridad a corto plazo es similar al de insulina NPH, excepto en que la frecuencia de reacciones locales en el punto de inyección es mayor con insulina detemir y en que se ha asociado con una ligera menor ganancia de peso que insulina NPH.

Pauta. Debe administrarse por vía subcutánea una o dos veces al día según las necesidades del paciente, ajustando las dosis individualmente.

Coste. Superior al de insulina NPH y similar al de insulina glargina.

Los datos comparativos actualmente disponibles no permiten establecer para insulina detemir ninguna ventaja en cuanto a eficacia, seguridad o conveniencia de tratamiento frente a insulina NPH.

Qué es: Insulina detemir (ID) es el segundo análogo de la insulina humana de acción prolongada autorizado en España, tras la comercialización de la insulina glargina (IG) disponible desde el año 2003. Se utiliza como insulina basal en el tratamiento de la diabetes mellitus (DM) en combinación con insulina de acción rápida antes de las comidas¹. Debe administrarse por vía subcutánea una o dos veces al día según las necesidades del paciente ajustando las dosis individualmente. La mayoría de pacientes incluidos en ensayos clínicos han sido tratados con una pauta de dos administraciones diarias^{1,2}.

Cómo actúa: Se obtiene a partir de insulina humana, adicionando una cadena de ácido mirístico al grupo amino de la lisina en posición 29 de la cadena B, y suprimiendo la treonina en la posición 30. Estas modificaciones le confieren una mayor afinidad por el tejido celular subcutáneo, lo que ralentiza su absorción; también presenta gran afinidad por la albúmina plasmática, prolongándose su acción². Su solubilidad a pH fisiológico condiciona una menor variabilidad en su absorción que para otras insulinas. Su mecanismo de acción es semejante al de insulina humana, estimulando la captación periférica de glucosa, especialmente por parte del músculo esquelético y el tejido adiposo, y también inhibe la gluconeogénesis hepática y la lipólisis^{1,2}. Su biodisponibilidad se sitúa en torno al 60%, su efecto hipoglucemiante se prolonga durante 14 horas aproximadamente, alcanzándose el efecto máximo a las 3-4 horas tras su administración subcutánea¹.

Eficacia: Hasta la fecha no se han publicado ensayos clínicos comparativos frente a IG, y tampoco se conoce su efecto sobre las complicaciones a largo plazo de la DM. Las evidencias comparativas disponibles han evaluado la eficacia y seguridad de ID frente a insulina isofánica (NPH), considerada la insulina de referencia para el aporte basal, ambas asociadas a insulina de acción rápida antes de las comidas. La mayoría de los estudios publicados se han realizado en pacientes con DM1³⁻¹⁰, disponiéndose tan solo de tres ensayos clínicos en DM2^{11,12,20}. Todos los estudios han sido multicéntricos, randomizados, con diseño de grupos paralelos, y abiertos, al ser estas dos insulinas fácilmente distinguibles por su aspecto. En su mayoría son estudios de no inferioridad (límite superior del IC95% de la diferencia <0,4%), siendo la variable principal de eficacia la reducción de los niveles plasmáticos de hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}); utilizándose como variables secundarias: la glucemia basal, la incidencia de episodios de hipoglucemia, y las variaciones de peso. Hasta la fecha, no se ha evaluado la capacidad de ID de prevenir las complicaciones clínicas de la diabetes.

Se dispone de dos pequeños estudios farmacodinámicos, que aportan escasa evidencia. En el primero de ellos, de metodología cuestionable, se observó efecto hipoglucemiante y duración de éste, similar para ID e insulina NPH¹³. En el otro, ID mostró una variabilidad intrapersonal significativamente menor que insulina NPH e IG, en cuanto a características farmacocinéticas y acción farmacodinámica¹⁴.

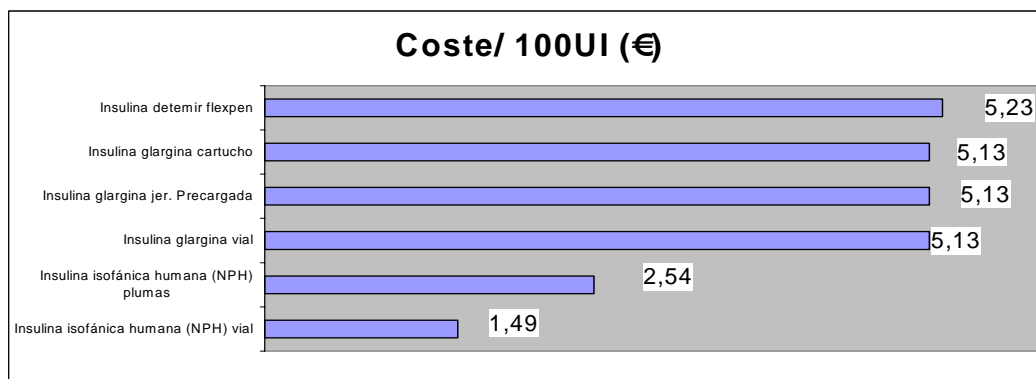
En **DM1**, ID mostró una eficacia similar a la de NPH^{3,5,6,8-10}. Aunque en dos de los ensayos^{6,7} las diferencias en los valores de HbA_{1c} fueron significativas a favor de ID, es difícil la interpretación de estos resultados⁷. En varios de los estudios, los niveles de glucemia fueron significativamente más uniformes en los pacientes tratados con ID vs NPH^{3,5,6,8}. Sólo tres de los estudios realizados^{5,6,8} han utilizado la presentación comercializada (2400 nmol/ml)¹⁵.

En los estudios realizados en pacientes con **DM2** muestran una eficacia “no inferior” a la de insulina NPH^{11,12,20}. Sin embargo, en otros estudios no publicados de modo completo, pero incluidos en el dossier de evaluación de la Agencia Europea de Medicamentos, ID se mostró menos eficaz que NPH tanto en monoterapia como asociada a antidiabéticos orales, no superando los criterios de no inferioridad¹⁵.

Seguridad: El perfil de seguridad a corto plazo de ID parece comparable al observado con NPH. Así, las reacciones adversas más frecuentemente observadas en los ensayos clínicos han sido los episodios de hipoglucemia y las reacciones en el punto de inyección¹. En la mayoría de los estudios, la incidencia de episodios hipoglucémicos fue discretamente menor en el grupo tratado con ID que el observado con insulina NPH^{3,4,6,9,10,12,20}; si bien, esta diferencia fue significativa sólo en los episodios nocturnos leves en pacientes con DM1¹⁵. De todas formas es difícil valorar adecuadamente la frecuencia de hipoglucemias debidas a ID en los ensayos clínicos publicados debido a que ninguno de los estudios fue ciego, se emplearon distintas definiciones de hipoglucemia en los distintos ensayos clínicos, y ésta fue una variable secundaria de aquellos. Las reacciones en el punto de inyección (enrojecimiento, hinchazón, escozor, etc,...) se observaron más frecuentemente con ID que con NPH, si bien, generalmente son transitorias y suelen desaparecer al continuar el tratamiento^{1,2,4}. ID produjo menor incremento de peso que el observado con NPH^{4-12,20} [entre 0,5 y 1,7 kg en DM1⁽⁴⁻¹⁰⁾; y entre 0,6 y 1,2 kg en DM2^(11,12,20)]. Con menor frecuencia se han observado otros efectos adversos tales como lipodistrofia, edema, reacciones alérgicas, alteraciones de la visión; y raramente, algunos casos de neuropatía periférica^{1,2}.

Otras alternativas: En España se encontraban disponibles con anterioridad la insulina NPH, de duración de acción intermedia, así como la IG, primer análogo de insulina humana de acción prolongada comercializado en España¹⁶. La insulina NPH se considera habitualmente la terapia de elección como tratamiento basal de la DM1¹⁷, y de la DM2 cuando no se controla adecuadamente la glucemia con antidiabéticos orales¹⁸; mientras que la IG se ha propuesto como alternativa a NPH en aquellos pacientes en los que los episodios de hipoglucemia nocturna, o hiperglucemia matutina, no puedan corregirse tras modificar la pauta de NPH^{17,19}.

Coste:



Fuente: Nomenclator Digitalis, Noviembre 2006.

Lugar en terapéutica: Las evidencias comparativas disponibles realizadas con ID frente a NPH en pacientes con DM2 son limitadas y no permiten establecer ventajas en cuanto a eficacia ni en términos de seguridad^{11,12,15}. En el tratamiento de DM1 los resultados de los estudios permiten deducir una eficacia comparable a la de NPH en cuanto a la reducción de HbA1c, consiguiendo un control más uniforme de la glucemia^{3,6-8}, con menor incidencia de las hipoglucemias nocturnas leves, pero sin diferencias significativas en las graves ni en el total^{3-8,10,20}. A la vista de los datos disponibles, no parece que ID presente ventajas en cuanto a eficacia o seguridad frente a insulina NPH en el tratamiento basal de la DM.

Dictamen: NO SUPONE AVANCE TERAPÉUTICO

POSIBILIDADES DE CALIFICACIÓN:

Importante mejora terapéutica	***
Modesta mejora terapéutica	**
Aporta en situaciones concretas	*
No supone un avance terapéutico	•
No valorable: información insuficiente	¿?

BIBLIOGRAFÍA.

1. Ficha Técnica de Levemir®. Laboratorio Novo Nordisk A/S. [actualizado junio 2004; accedido mayo 2006]. Disponible en: <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/levemir/levemir.htm>
2. Chapman TM, Perry CM. Insulin detemir: a review of its use in the management of type 1 and 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2004; 64(22): 2577-95.
3. Hermansen K, Madsbad S, Perrild H, Kristensen A, Axelsen M. Comparison of the soluble basal insulin analogue insulin detemir with NPH insulin: a randomised open crossover trial in type 1 diabetic subjects on basal-bolus therapy. *Diabetes Care*. 2001; 24(2): 296-301.
4. Vague P, Selam JL, Skeie S, De L, I, Elte JW, Haahr H et al. Insulin detemir is associated with more predictable glycaemic control and reduced risk of hypoglycaemia than NPH insulin in patients with type 1 diabetes on a basal-bolus regimen with premeal insulin aspart. *Diabetes Care*. 2003; 26(3): 590-6.
5. Russell-Jones D, Simpson R, Hylleberg B, Draeger E, Bolinder J. Effects of QD insulin detemir or neutral protamine Hagedorn on blood glucose control in patients with type I diabetes mellitus using a basal-bolus regimen. *Clin Ther*. 2004; 26(5): 724-36.

6. Home P, Bartley P, Russell-Jones D, Hanaire-Broutin H, Heeg JE, Abrams P et al. Study to evaluate the administration of detemir insulin efficacy, safety and suitability (STEADINESS) study group. Insulin detemir offers improved glycemic control compared with NPH insulin in people with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *Diabetes Care*. 2004; 27(5): 1081-7.
7. Hermansen K, Fontaine P, Kukulja KK, Peterkova V, Leth G, Gall MA. Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2004; 47(4): 622-9.
8. Pieber TR, Draeger E, Kristensen A, Grill V. Comparison of three multiple injection regimens for Type 1 diabetes: morning plus dinner or bedtime administration of insulin detemir vs. morning plus bedtime NPH insulin. *Diabet Med*. 2005; 22(7): 850-7.
9. De Leeuw I, Vague P, Selam J, Skeie S, Lang H, Draeger E. Insulin detemir used in basal-bolus therapy in people with type 1 diabetes is associated with a lower risk of nocturnal hypoglycaemia and less weight gain over 12 months in comparison to NPH insulin. *Diabetes Obes Metab*. 2005; 7(1): 73-82.
10. Standl E, Lang H. The 12-month efficacy and safety of insulin detemir and NPH insulin in basal-bolus therapy for the treatment of type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2004; 6(5): 579-88.
11. Haak T, Tiengo A, Draeger E, Suntum M, Waldhausl W. Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2005; 7(1): 56-64.
12. Raslova K, Bogoev M, Raz I, Leth G, Gall MA, Hancu N. Insulin detemir and insulin aspart: a promising basal-bolus regimen for type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2004; 66(2): 193-201.
13. Plank J, Bodenlenz M, Sinner F, Magnes C, Gorzer E, Regittnig W et al. A double-blind, randomized, dose-response study investigating the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of the long-acting insulin analogue detemir. *Diabetes Care*. 2005; 28(5): 1107-12.
14. Heise T, Nosek L, Ronn BB, Endahl L, Heinemann L, Kapitza C et al. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type I diabetes. *Diabetes*. 2004; 53(6): 1614-20.
15. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Europeo Público de Evaluación (EPAR). Levemir. (DCI): Insulina detemir. EMEA 2004; CPMP/0936/04. [accedido mayo 2006]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/levemir/levemir.htm>
16. BOT - Base de Datos del Medicamento. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos®, 2006 Marzo.
17. National Institute for Clinical Excellence. Quick Reference Guide. Type 1 diabetes: diagnosis and management of type 1 diabetes in adults. Clinical Guideline 15. [actualizado julio 2004; accedido mayo 2006]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=CG015adultsquickrefguide>
18. Vilaseca Canals V, Espinas J, editores. Guía Terapéutica en Atención Primaria. Basada en la Evidencia. 2ª edición. Barcelona: Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, 2004.
19. National Health Service. Guidance on the place of insulin glargine and insulin detemir in the management of diabetes. [actualizado octubre 2004; accedido mayo 2006]. Disponible en: http://www.kentandmedway.nhs.uk/pdf/Professional_pages/prescribing_guidelines/REVISE_D_October_2004_Insulin_Glargine_Guidance_plus_Appendix_1.pdf.

20. Hermansen K, Davies M, Derezhinski T, Martínez G, Clauson P, Home P et al. A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin naive people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006; 29(6): 1269-74

COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Juan José García Albás. Farmacéutico de BIOEF. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias.
- Iñigo Gorostiza Hormaetxe. Farmacéutico de BIOEF. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Nekane Jaio Atela. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Itxasne Lekue Alcorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea-Enkarterri. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Eulali Mariñalena Mañeru. Médica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Carlos Martínez Martínez. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; Hospital de Txagorritxu. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Margarita Odriozola Altuna. Médica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Isabel Porras Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Luisa Ugedo Urruela. Farmacóloga; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco.
- Elena Valverde Bilbao. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza-Servicio vasco de salud.

La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Euskadi, Cataluña, Aragón y Navarra

INFORME DE INSULINA DETEMIR: TABLA RESUMEN DE ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS (ECR)

Referencia <i>(Autor, publicación)</i>	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada <i>(criterios de inclusión y exclusión)</i>	Pauta de tratamiento	Variables de medida <i>(endpoint)</i>	Resultados <i>(tamaño / valores p / intervalos de confianza)</i>	Comentarios	Calidad del estudio <i>(escala Jadad) (*)</i>
DIABETES MELLITUS TIPO 1							
Hermansen K et al. Diabetes Care 2001; 24(2): 296-301.	Estudio randomizado cruzado abierto multicéntrico Objetivo: Comparar la disminución de la glucemia, la variación intrapersonal, requerimientos de dosis y seguridad de ID vs NPH	59 pacientes con DM1 (más de dos años) Entre 18-55 años, HbA1c≤8,7%, IMC<27,5 Kg/m ²	Dos dosis/día Duración: 12 semanas ID (n=57) vs NPH (n=56)	GB Coeficiente de variación intrapersonal en la GB durante 4 últimos días de tratamiento Proporción de pacientes con al menos un episodio hipoglucémico durante las 6 semanas de tratamiento Proporción de pacientes con al menos un episodio hipoglucémico en la última semana	8,32 vs 8,75 NE 35% vs 43% p<0,001 95% vs 91% NS 60% vs 77% p =0,049	36 (63%) de los 57 paciente requirieron dosis de ID>40 U en dos administraciones . La dosis media de ID fue 2,35 veces más alta que de NPH. Efectos adversos graves: hipoglucemias graves solo con ID. Pequeño tamaño de muestra: completaron el estudio 56 pacientes. Se excluyen pacientes con las complicaciones más frecuentes entre los diabéticos con lo que los resultados se alejan bastante de la práctica clínica	Total puntos: 2 Aleatorización: 1 Doble Ciego: 0 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 0 Pérdidas: 0

Vague P et al. Diabetes Care 2003; 26(3): 590-6.	<p>Estudio randomizado, abierto, en fase III multicéntrico.</p> <p>Objetivo: comparar la eficacia de ID vs NPH en el control glucémico, en el riesgo de episodios hipoglucémicos, y el efecto en el peso corporal.</p>	447 pacientes con DM1 (1 año). HbA1c < 12%, IMC < 35 Kg/m ²	<p>dos veces/día</p> <p>ID: 710 nmol/ml (59,2 U) (n=301) vs NPH: 190 nmol/ml (31,7 U) (n=146)</p> <p>Duración 26 semanas</p>	<p><u>Principal</u></p> <p>HbA1c</p> <p>7,6 % vs 7,64% p < 0,01</p> <p><u>Secundarias</u></p> <p>GB</p> <p>9,19 vs 9,94 NS</p> <p>Modificación del peso (kg) a los 6 meses</p> <p>-0,2 vs +0,7 p = 0,001</p> <p>Hipoglucemias / paciente / mes:</p> <p>Totales</p> <p>5,18 vs 6,70 p = 0,029</p> <p>Menores</p> <p>2,19 vs 3,03 p = 0,011</p> <p>Nocturnas</p> <p>0,64 vs 0,96 p < 0,005</p>	<p>Las diferencias de peso se consideran clínicamente poco relevantes.</p> <p>ID produjo menos hipoglucemias leves. No hubo diferencias en las graves ni sintomáticas.</p> <p>No hay cálculo del tamaño de muestra necesario</p>	<p>Total puntos: 2</p> <p>Aleatorización: 1 Doble Ciego: 0 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 0 Pérdidas: 0</p>
--	--	--	--	--	--	--

<p>Hermansen K et al. Diabetologia 2004; 47(4): 622-9.</p>	<p>Estudio randomizado abierto con diseño de grupos paralelos.</p> <p><u>Objetivo:</u></p> <p>Comparar la eficacia y tolerabilidad de dos regimenes bolus-basal de ID+IA y NPH+IRH</p> <p>Análisis por ITT</p>	<p>595 pacientes con DM1 diagnosticada hace más de 1 año. HbA1c<12%, IMC< 35kg/m² ≥ 18 años</p>	<p>Dos veces/día ID (dosis media: 32,1 U) con IA (n=298) vs NPH con IRH (dosis media: 28,2 U) (n=297)</p> <p>Duración del tratamiento: 18 semanas</p>	<p><u>Principal</u></p> <p>HbA1c media</p> <p><u>Secundarias</u></p> <p>Variación intraindividual en la glucemia plasmática</p> <p>Hipoglucemias (% pacientes)</p> <p>. totales</p> <p>. menores</p> <p>. nocturnas</p> <p>. nocturnas sintomáticas</p> <p>Modificación del peso (kg) a las 18 semanas de tratamiento</p>	<p>7,88 % vs 8,11% (p<0,001)</p> <p>2,88 vs 3,12 (p<0,001)</p> <p>75 % vs 82,9 % p=0,036</p> <p>69 % vs 77 % p=0,045</p> <p>38,7 % vs 60,3% p<0,001</p> <p>14 % vs 25 % p<0,001</p> <p>-0,95 vs +0,07 (p<0,001)</p>	<p>No se puede saber si la mejoría de la HbA1c es debida a ID o bien a IA.</p> <p>No todos los pacientes tienen indicación de IA.</p> <p>No queda claro el motivo de la pérdida de casi un kg de peso en el grupo ID+ IA</p>	<p>Total puntos: 1</p> <p>Aleatorización: 1 Doble Ciego: 0 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 0 Pérdidas: 0</p>
--	--	--	---	---	--	--	--

Russell-Jones D et al. Clin Ther 2004; 26(5): 724-36.	Estudio multicéntrico randomizado, abierto, con diseño de grupos paralelos. Objetivo: Comparar los efectos de ID frente a NPH.	747 pacientes mayores de 18 años, con DM1 diagnosticada hace más de 1 año. HbA1c<12%, IMC<35 kg/m ²	Una vez/día, al acostarse. ID 0,27 U/kg (n=491) NPH 0,331 U/kg (n= 256) A todos los pacientes se administra también IRH. Duración del tratamiento: 6 meses.	<u>Principales</u> HbA1c Reducción de HbA1c media al final del estudio <u>Secundarias</u> GB Disminución de la GB Modificación del peso (kg) a las 18 semanas de tratamiento	8,30 vs 8,41 -0,06 vs 0,06 p=0,083 10,3 vs 11,4 -1,61 vs -0,15 p=0,001 -0,23 vs 0,31 p=0,024	Las diferencias en cuanto a la reducción de peso no se consideran clínicamente relevantes	Total puntos: 2 Aleatorización: 1 Doble Ciego: 0 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 0 Pérdidas: 0
---	---	--	---	--	---	---	---

<p>Home P et al. Diabetes Care 2004; 27(5): 1081-7.</p>	<p>Estudio randomizado, abierto, con diseño de grupos paralelos. Objetivo: Comparar ID frente a NPH en cuanto a eficacia en el control de la glucemia, incidencia de hipoglucemias...</p>	<p>408 pacientes con DM1 diagnosticada hace más de 1 año. HbA1c<12%, IMC<35,5 kg/m²</p>	<p>ID Antes de desayuno y por la noche (ID d+n) (n=139) ID cada 12 h. (n=137) ID combinando ambos grupos. NPH antes de desayuno y por la noche (n=132) Duración del tratamiento 16 semanas. En ambos grupos se administró insulina aspart antes de las comidas</p>	<p>Porcentaje de reducción media en HbA1c. Hipoglucemias (% pacientes a las 12 semanas): (ID/12h vs IDd+n vs NPH) .menores .menores nocturnas .mayores .mayores nocturnas GB Modificación en el peso (kg)</p>	<p>IDd+n: 0,82% p=0,07 ID/12 h: 0,85%p=0,07 NPH: 0,65% p=0,07 ID comb: -0,18% p=0,027 84% vs 83% vs 84% NS 44% vs 34% vs 50% p=0,002 4% vs 8% vs 8% NS 2% vs 4% vs 3% NS 9,75 vs 8,94 vs 11,24 p<0,001 0,02 vs 0,24 vs 0,86 p=0,018</p>	<p>Las diferencias de HbA1c entre el grupo combinado ID vs grupo NPH son irrelevantes Sólo se observaron diferencias en la incidencia de hipoglucemias menores nocturnas.</p>	<p>Total puntos: 2 Aleatorización: 1 Doble Ciego: 0 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 0 Pérdidas: 0</p>
---	---	--	---	--	---	--	--

<p>Standl E et al. Diabetes Technol Ther 2004; 6(5): 579-88.</p>	<p>Estudio randomizado abierto, multicéntrico, con diseño de grupos paralelos.</p> <p>Objetivo: comparar eficacia y seguridad de ID frente a NPH</p>	<p>Pacientes entre 18 y 74 años con DM1 diagnosticada hace más de 1 año HbA1c<12%, IMC<35 kg/m²</p> <p>Duración 6 meses (n=421), con extensión opcional a otros 6 meses (n=289). Los datos presentados corresponden a los pacientes que completaron los 12 meses de tratamiento.</p>	<p>ID dos veces/día NPH dos veces/día</p> <p>Dosis media a los 12 meses:</p> <p>.ID 23,3 U + insulina humana soluble 33.4 U antes de las comidas (n=154)</p> <p>.NPH 29,8 U + insulina humana soluble 29.2 U antes de las comidas (n=135)</p>	<p>HbA1c media a los 12 meses</p> <p>GB a los 12 meses</p> <p>Hipoglucemias (riesgo relativo de episodios/mes): (ID vs NPH)</p> <p>. totales . graves . leves . nocturnos total . nocturnos grave . nocturnos leve</p> <p>Variación de peso .a los 6 meses</p> <p>.a los 12 meses:</p>	<p>ID: 7,88 % NPH: 7,78 % p=0,288</p> <p>ID: 10,1 NPH: 9,84 p=0,665</p> <p>(NS)</p> <p>0,71 p=0,139 1,56 p=0,306 0,71 p=0,113 0,71 p=0,067 1,63 p=0,516 0,69 p=0,064</p> <p>ID: -0,4 kg NPH: 0,9 kg p=0,001</p> <p>ID: -0,3 kg NPH: 1,4 kg p=0,002</p>	<p>Análisis por ITT. Sin embargo los datos presentados son los obtenidos de los pacientes seleccionados para continuar hasta 12 meses de tratamiento.</p> <p>No se observan diferencias en eficacia ni en seguridad.</p> <p>No hay cálculo del tamaño de muestra</p>	<p>Total puntos: 1</p> <p>Aleatorización: 1 Doble Ciego: 0 Aleatorización apropiada: 0 Ciego apropiado: 0 Pérdidas: 0</p>
--	--	---	---	--	--	--	--

<p>Pieber TR et al. Diabet Med 2005; 22: 850–857.</p>	<p>Estudio multicéntrico randomizado, abierto, con diseño de grupos paralelos.</p> <p>Objetivo: evaluar la eficacia y seguridad de dos pautas de tratamiento con ID frente a la pauta habitual con NPH.</p> <p>Análisis por ITT</p>	<p>400 pacientes de al menos 18 años con DM1 diagnosticada hace más de 1 año. HbA_{1c} ≤ 12%, IMC ≤ 35,5 Kg/m²</p>	<p>ID mañana+cena (n=139) ID mañana+al acostarse (n=132) NPH mañana+al acostarse (n=129)</p> <p>Duración del tratamiento 16 semanas.</p>	<p>HbA_{1c}</p> <p>GB</p> <p>Episodios hipoglucémicos</p> <p>Variación del peso a las 16 semanas.</p>	<p>IDm+c: 7,67% ID m+a: 7,65% NPHm+a: 7,73% p=0,636 (entre los 3 grupos)</p> <p>IDm+c: 9,83 IDm+a: 9,15 NPHm+a: 11,14 p<0,001 (entre los 3 grupos)</p> <p>NS</p> <p>IDm+c: -0,6kg p<0,001 vs NPH IDm+a: 0,1kg p=0,05 vs NPH NPHm+a: 0,7kg</p>		<p>Total puntos: 2</p> <p>Aleatorización: 1 Doble Ciego: 0 Aleatorización apropiada: 0 Ciego apropiado: 0 Pérdidas: 1</p>
---	---	---	--	---	---	--	--

<p>De Leeuw I et al. Diabetes Obes Metab 2005; 7(1): 73-82.</p>	<p>Estudio multicéntrico randomizado, abierto, con diseño de grupos paralelos.</p> <p>Objetivo: Comparar la seguridad a largo plazo, y la eficacia de ID vs NPH.</p>	<p>428 pacientes de al menos 18 años con DM1 diagnosticada hace más de 1 año. HbA1c≤12%, IMC≤35,5 kg/m²</p> <p>425 finalizan la 1ª fase 316 aceptan continuar hasta 1 año</p> <p>ITT= 315</p>	<p>ID antes desayuno y cena. (n=217)</p> <p>NPH antes desayuno y cena. (n=99)</p> <p>Duración del tratamiento: 12 meses.</p>	<p>HbA1c media a los 12 meses</p> <p>GB</p> <p>Episodios hipoglucémicos:</p> <p>. totales</p> <p>. nocturnos</p> <p>Variación del peso</p>	<p>ID: 7,53% NPH:7,59% NE</p> <p>ID:10,7 NPH:10,8 NE</p> <p>ID: 14% NPH:21% p=0,90</p> <p>ID 32% (menor que con NPH) p=0,02</p> <p>ID: -0,1kg vs NPH:1,2 kg p<0,001</p>	<p>Es un seguimiento del ensayo de Russell-Jones</p>	<p>Total puntos: 1</p> <p>Aleatorización: 1 Doble Ciego: 0 Aleatorización apropiada: 0 Ciego apropiado: 0 Pérdidas: 0</p>
---	--	--	--	--	--	--	--

DIABETES MELLITUS TIPO 2							
Haak T et al. Diabetes Obes Metab 2005; 7(1): 56-64.	Randomizado, abierto, con diseño de grupos paralelos. Objetivo: comparar la eficacia y seguridad de ID vs NPH (I Aspar antes de las comidas en ambos grupos de tratamiento).	505 pacientes con DM2 de más de 1 año de duración HbA1c ≤ 12% Edad ≥ 35 años Anteriormente tratados con insulina	ID 36,4 U/día + IA 40,2 U/día (n=341) NPH 35,3 U/día + IA 35,8 U/día (n=164) Una o dos veces día según el tratamiento de cada paciente antes del inicio del ensayo. Duración del tratamiento: 26 semanas.	HbA1c a las 26 semanas Cambio en HbA1c a las 26 semanas vs valores basales GB (reducción) Episodios hipoglucémicos: .totales .nocturnos Variación del peso	ID: 7,6 % NPH: 7,5 % NS (diferencia entre grupos) ID: -0,2 % p<0,005 NPH: -0,4% p<0,005 ID: 0,5 p=0,027 NPH: 0,6 p=0,026 NS NS ID: 1,0 kg NPH: 1,8 kg p=0,017	Los pacientes tienen un IMC medio de 30,4 y no hay información de por qué no realizaban tratamiento concomitante con metformina.	Total puntos: 1 Aleatorización: 1 Doble Ciego: 0 Aleatorización apropiada: 0 Ciego apropiado: 0 Pérdidas: 0

<p>Raslova K et al. Diabetes Res Clin Pract 2004; 66(2): 193-201.</p>	<p>Randomizado, abierto, con diseño de grupos paralelos. Objetivo: comparar la eficacia y seguridad de ID+I Aspar antes de las comidas vs NPH+IRH</p> <p>Análisis por ITT</p>	<p>394 pacientes con DM2 más de 1 año. Edad ≥18 años IMC<40 Kg/m² HbA1c< 12%</p>	<p>ID 0,58 U/kg + IA 0,37 U/kg con las comidas (n=195) vs NPH 0,46 U/kg +IRH 0,33 U/kg (n=199) Una o dos veces día según cada paciente.</p> <p>Duración del tratamiento: 22 semanas.</p>	<p>HbA1c</p> <p>GB</p> <p>Incremento del peso en kg</p> <p>Incidencia hipoglucemias .totales</p> <p>.nocturnas</p> <p>.sintomáticas</p>	<p>7,46% vs 7,52% p=0,515</p> <p>7,28 vs 7,32 p=0,855</p> <p>0,51 vs 1,13 p=0,038</p> <p>34,6% vs 36,1% p=0,65</p> <p>14,9% vs 17,5% p=0,14</p> <p>23,9% vs 25,3% p=0,65</p>	<p>69% de los pacientes tratados con ID y 64% de los tratados con NPH recibieron dos dosis /día</p> <p>No queda claro si las diferencias se deben a ID o a IA</p>	<p>Total puntos: 2</p> <p>Aleatorización: 1 Doble Ciego: 0 Aleatorización apropiada: 0 Ciego apropiado: 0 Pérdidas: 1</p>
---	---	---	--	---	--	---	--

ID: insulina detemir, DM1: Diabetes mellitus tipo 1, DM2: Diabetes mellitus tipo 2, HbA1c: niveles plasmáticos de hemoglobina glicosilada. GB: glucemia basal en mmol/l, IMC: Índice de Masa Corporal, IRH: Insulina Regular Humana, NPH: Insulina Isofánica, IA: Insulina Aspart, NS: No significativo, NE: no se especifica el valor de p en el estudio

(*) Rango de puntuación: 0-5. Estudio de baja calidad: puntuación < 3