

EL CONTROL INTENSIVO DE LA GLUCEMIA NO TIENE BENEFICIOS RESPECTO AL CONTROL ESTÁNDAR EN LOS RESULTADOS RENALES DE LOS DIABÉTICOS TIPO 2: UN METAANÁLISIS

TRABAJO DE FIN DE GRADO

AUTOR: María del Rosario Asensio González

TUTOR: Javier Álvarez

COTUTOR: Francisco Herrera

GRADO EN NUTRICIÓN HUMANA Y DIETÉTICA

UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

RESUMEN

Introducción. La asociación que existe entre el mal control de la glucemia y la aparición de problemas microvasculares en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 es un problema complicado. Sin embargo, parece que el control intensivo mediante fármacos de la glucemia solo tiene impacto en los primeros estadios de la nefropatía diabética. Por tanto, buscamos examinar si el control intensivo de la glucemia está asociado con una mejora en la enfermedad crónica renal(ERC) en comparación con el control estándar (restricción dietética).

Diseño y métodos. Metaanálisis de ensayos controlados aleatorizados(ECA) publicados y no publicados, y análisis post-hoc de ECA comparando fármacos antidiabéticos y/o insulina (control intensivo) frente a las medidas dietéticas (control estándar) para conseguir resultados clínicos relevantes relacionados con la progresión de la ERC. Se presentan estimaciones resumidas obtenidas mediante el análisis de efectos aleatorios y la evaluación del sesgo de publicación utilizando funnel plots

Resultados. Nuestro análisis está basado en 4 ECAs, representando 27391 pacientes adultos diabéticos tipo 2 con ERC de todo el mundo.

El primer resultado seleccionado es el doble de creatinina sérica, con una OR de 1.04, con un intervalo de confianza 95% (0.92, 1.18). Como segundo resultado se seleccionó la entrada a diálisis de los pacientes, con una OR de 0.84, con un intervalo de confianza 95% (0.69, 1.02). Por último, se incluyó como resultado la muerte por causas renales, con una OR de 0.62, con un intervalo de confianza 95% (0.39, 0.98). Las diferencias clínicas entre estudios no se traducen en la heterogeneidad estadística. El sesgo de publicación puede estar presente.

Conclusiones. El control intensivo de la glucemia, mediante medicamentos antidiabéticos y/o insulina, no tiene beneficios en términos de mejora en los resultados de la ERC en comparación con el control estándar de la glucemia, mediante restricciones dietéticas. Solo los pacientes con ERC en estadios tempranos son beneficiados de un control intensivo de la glucemia.

Palabras clave. enfermedad crónica renal(ERC), control glucémico, Diabetes Mellitus(DM) tipo 2.

ABSTRACT

Background. Association between poor control of glycemia and the onset of microvascular complications in type 2 diabetes mellitus patients is a hard issue. However, it seems that the impact of pharmacological treatment is important only in early stages of diabetic nephropathy. We sought to examine whether intensive glycemic control is associated with improvement of clinical Chronic Kidney Disease (CKD) outcomes compared to standard glycemic control.

Methods. Meta-analysis of published and unpublished randomized controlled trials (RCT) and post-hoc analysis of RCTs comparing anti-diabetic drugs and/or insulin (intensive control) versus dietary measures (standard control) for relevant outcomes related to progression of CKD clinically manifest was undertaken. Summary estimates obtained by random effects analyses and assessment of reporting bias by using Funnel plots are presented.

Results. Our analysis was based on 4 RCTs representing 27391 adult type 2 diabetic patients with CKD from around the world. The pooled OR for the outcomes of doubling of serum creatinine and need of dialysis were, respectively, of 1.04 with 95% confidence interval (95% CI) 0.92 to 1.18, and 0.84 with 95% CI 0.69 to 1.02. The pooled OR for the outcome of death from kidney failure was 0.62 with 95% CI 0.39 to 0.98. Clinical differences between studies were not translated in statistical heterogeneity. Reporting bias may be present.

Conclusions. intensive glycemic control has not benefits in terms of improving clinical CKD outcomes compared to standard glycemic control. Pharmacological treatment is important only in early stages of diabetic nephropathy.

Keywords. Chronic Kidney Disease(CKD), glycemic control, type 2 Diabetes Mellitus(DM).

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	4
2. OBJETIVOS	8
3. MATERIAL Y MÉTODOS	9
A) Elegibilidad de los estudios.....	9
B) Fuentes de información y estrategia de búsqueda.....	9
C) Criterios de selección	10
D) Selección de estudios y recopilación de datos.....	10
E) Síntesis de la información.....	11
F) Análisis estadístico.....	11
4. RESULTADOS O DESENLACES	13
A) Ensayos clínicos incluidos en el metaanálisis.....	13
B) Características de los pacientes	15
C) Resultados clínicos de la enfermedad renal.....	15
D) Riesgo de sesgo en los estudios	21
5. DISCUSIÓN.....	23
6. CONCLUSIONES	26
7. BIBLIOGRAFIA.....	27
8. ANEXOS.....	32

1.INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus (DM) es una enfermedad metabólica que aparece cuando el cuerpo no puede producir insulina o no la puede usar de forma eficaz.

La insulina es una hormona producida por las células β del páncreas que permite que la glucosa penetre en las células, para convertirse en energía y que esta pueda ser usada para el buen funcionamiento de las células.

Por tanto, las personas que padecen DM se caracterizan por tener altos niveles de glucosa en la sangre y trastornos en el metabolismo de los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas.

Los síntomas más característicos de esta enfermedad son, la sed, poliuria, visión borrosa, entre otros. Por esta razón la hiperglucemia puede provocar cambios funcionales durante largo tiempo antes de que se realice el diagnóstico de la DM.

Los métodos más utilizados para el diagnóstico de la DM son, glucemia basal en plasma venoso, a través del test de tolerancia oral de la glucosa(TTOG), este diagnóstico es el más recomendado. Sin embargo, también se utiliza el marcador bioquímico HbA_{1c}, que refleja la media de las glucemias en los últimos dos o tres meses, y no es necesario que el individuo haya realizado previamente un periodo de ayuno.

En cambio, aunque la HbA_{1c} no es un buen determinante para el diagnóstico de la DM, si sirve para realizar un seguimiento del control glucémico del paciente que padece esta enfermedad.

Uno de los métodos diagnósticos de la DM más utilizado es el marcador bioquímico hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), la cual refleja la media de las glucemias en los últimos dos o tres meses, esta medición puede realizarse perfectamente sin realizar un previo periodo de ayunas.

Existen diferentes tipos de diabetes, siendo las más frecuentes, la DM tipo 1, DM tipo 2 y DM gestacional.

La DM tipo 1, conocida como insulino dependiente, normalmente suele aparecer en la infancia y la adolescencia, por el contrario, la DM tipo 2, conocida como insulino resistente, se suele dar en personas adultas y la DM gestacional solo se da en mujeres durante la gestación.

Centrándonos un poco más en los aspectos que se han estudiado en el metaanálisis realizado, podemos afirmar que la DM tipo 2 está relacionada de forma directa con la obesidad, ya que, al ingerir un exceso de azúcar, la glucosa en sangre se eleva de manera permanente, produciendo un deterioro en los receptores de insulina de las células, que desemboca en el déficit en la producción de esta hormona, produciéndose así daños en la mayoría de los órganos del cuerpo.

Actualmente, existe un incremento de la obesidad en todo el mundo¹, y por tanto también un aumento de la cantidad de personas que padecen diabetes tipo 2 y sus comorbilidades².

Las personas que padecen diabetes tipo 2 tienen mayor riesgo de desarrollar problemas en su salud, como problemas cardiovasculares, nefropatías (la diabetes es la principal causa de enfermedad renal en etapa terminal en los países desarrollados)², problemas cognitivos, amputaciones debido al acúmulo de azúcar en las extremidades y depresión, entre otras, lo que conlleva una esperanza de vida más corta.

Por otro lado, La insuficiencia renal aguda produce un estado hipercatabólico, con un aumento en el consumo de glucosa. Si el aporte dietético no es adecuado se agotan los depósitos de glucógeno hepático y se produce una fase de neoglucogénesis, es decir, síntesis de glucosa a partir de proteínas viscerales y musculares, lo que desencadena un estado en el enfermo de proteólisis, que a su vez produce, por un lado, acidosis metabólica, con una disminución de la masa muscular, y por otro lado, un acúmulo en sangre de catabolitos nitrogenados, con síntomas como, náuseas, vómitos y anorexia, que hacen que la ingesta disminuya. Es decir, el enfermo se encuentra con un mal estado nutricional.

Existe una clara asociación entre el mínimo control de la glucemia y las complicaciones microvasculares en los diabéticos tipo 2³⁻⁵. El control glucémico retrasa la progresión de las retinopatías diabéticas, nefropatías y neuropatías⁶⁻⁷.

La excreción de albúmina en la orina no aparece ni progresa bajo la insulina, particularmente con inyecciones múltiples⁶⁻⁷, no obstante, el impacto de las medicaciones es importante solamente en estadios tempranos de la nefropatía diabética, y no está comprobada la influencia en la enfermedad renal clínica avanzada.

Sin embargo, los expertos continúan recomendando el control riguroso de los niveles de Hemoglobina glucosilada(HbA_{1c})⁸⁻¹⁰, parece que la insulina con y sin antidiabéticos no

previenen la progresión de la enfermedad crónica renal(ERC) comparada con la restricción dietética¹¹⁻¹⁷.

Además, el control intensivo de la glucemia se asocia directamente con hipoglucemias en los pacientes que padecen una disminución de la función del riñón (ERC estadíos 3-5)¹⁸, básicamente debido al aumento efectivo de la duración de la acción de la insulina como consecuencia de una disminución de la eliminación de esta¹⁹.

La hipoglicemia, como marcador de los peores resultados clínicos, ha sido abordada por diversos estudios que muestran una mayor mortalidad en pacientes bajo terapia intensiva en el control de la glucemia^{12.17.20}. La hipoglucemia puede conducir a cambios agudos en el estado mental, lo cual puede agravar la adherencia a los medicamentos recetados y a las recomendaciones dietéticas (los pacientes no beben o comen, los medicamentos para los desequilibrios electrolíticos o ácido-base no se toman...), y predisponen un deterioro en la función renal.

También, como en los progresos de la ERC, los pacientes desarrollan una disminución en el apetito, lo que conlleva a la disminución del consumo de nutrientes²¹, inflamación y cambios bioquímicos relacionados directamente con la ERC, desencadenando una malnutrición que debe considerarse uno de los factores de riesgo de hipoglucemia²².

Por lo tanto, según las directrices actuales, los intentos de hacer un control más estricto de la glucemia, solo se deben imponer, por los médicos, en el caso de que no exista riesgo de hipoglucemia⁸. Sin embargo, las restricciones dietéticas no son suficientes, especialmente en los pacientes con ERC avanzada, ya que estos no son capaces de tolerar ninguna dosis de insulina²³. ERC es también un factor independiente de riesgo de hipoglucemia²⁴.

Cuando se realiza un cambio óptimo en el control glucémico, el paso de hiperglucemia a hipoglucemia es observado clínicamente de forma frecuente, provocando un cambio necesario en los marcadores bioquímicos.

Por tanto, el objetivo principal de este metaanálisis es, examinar como el control intensivo de la glucemia (tratamiento farmacológico) está asociado, o no, con beneficios en los términos de mejora de la enfermedad renal crónica, comparándolo con el control standard (restricciones dietéticas) en pacientes que padecen DM tipo 2.

Los estudios incluidos en el metaanálisis son todos procedentes de EEUU, por tanto, el concepto "dieta" no es el mismo que el que se considera en España. Por esta razón, se

contactó con alguno de los autores de los estudios tratados, este nos indicó que en el estudio hacían referencia a dieta como aquella que excluye solamente lo conocido como “comida basura”.

Abreviaturas: DM, Diabetes Mellitus. ERC, Enfermedad renal crónica. TTOG, Test de Tolerancia Oral a la glucosa. HbA_{1c}, Hemoglobina glicosilada.

2. OBJETIVOS

Objetivo general:

- Examinar como el control intensivo de la glucemia (tratamiento farmacológico) está asociado, o no, con beneficios en los términos de mejora de la ERC, comparándolo con el control standard (restricciones dietéticas) en pacientes que padecen DM tipo 2.

Objetivos específicos, para alcanzar el objetivo general:

- Obtener un conocimiento más profundo de las comorbilidades provocadas por la DM tipo 2.
- Observar la relación significativa entre la DM tipo 2 y la ERC.
- Desarrollar capacidades específicas que no se adquieren en el grado, como la realización de un metaanálisis.
- Realizar una búsqueda de información sobre la DM tipo 2 en pacientes con ERC en bases de datos.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Realización de un metaanálisis con el objetivo de examinar si el control intensivo de la glucemia está asociado con beneficios en términos de mejora de la clínica del riñón, comparándolo con el control estándar. Este metaanálisis se realizó de acuerdo con las guías PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)²⁵.

Se desarrolló un protocolo de revisión sistemática, refinado, y registrado en International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) el 30 de mayo 2017 (Registro número CRD42017058227), se envió la actualización el día 13 de junio de 2017.

Pendiente de confirmación por parte de la revista.

A) Elegibilidad de los estudios

Teniendo en cuenta la pregunta clínica de la revisión, conocida como PICO (sigla en inglés) que se refiere a Paciente/Población, Intervención, Comparación y Resultado.

Participantes. — Pacientes diabéticos tipo 2 con enfermedad renal crónica (ERC)

Intervenciones. — Estrategias de control glucémico intensivo con insulina y/o fármacos antidiabéticos

Comparación. — Estrategias de control glucémico estándar con medidas dietéticas.

Desenlaces — El primer desenlace era doblar la creatinina sérica. Los otros desenlaces eran la necesidad de diálisis y muerte por fallo renal.

Diseño de estudio. — Ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y post-hoc análisis de ECAs, comparando el control intensivo con el estándar de la glucemia.

B) Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Buscamos en PubMed, Ovid MEDLINE(R), Elsevier's Scopus, el Registro Central Cochrane de Ensayos Controlados (CENTRAL), y ClinicalTrials.gov, fueron buscados desde el inicio hasta mayo de 2017. En las búsquedas se utilizaron términos descriptores como: "Glycemic control" "Chronic kidney disease" "Type 2 diabetes" "clinical trial" "randomized controlled trial".

En cuanto a la estrategia de búsqueda, es importante realizar un balance entre el esfuerzo por la extensión del estudio y mantener cierta relevancia. Ya que si se aumenta la extensión se puede reducir la precisión, adquiriendo artículos que al fin y al cabo no son relevantes para nuestro estudio.

Se desarrollaron estrategias específicas para la búsqueda en las bases de datos, utilizando términos de búsqueda como la intervención y el tipo de estudio.

Las estrategias de búsqueda permitieron también buscar en el portal DART-Europe E-Theses y en Dissertations metadatabases para identificar tesis de doctorados y masters relevantes. Búsquedas manuales en resúmenes de archivos de la American Society of Nephrology – Kidney Week conferences 2003-2016, European renal Association-European Dialysis y Transplantation Association(ERA-EDTA) congresos 2002-2016, e International Society of Nephrology(ISN) World Congresses of Nephrology 1999,2001,2003,2005,2007,2009,2011,2013,2015 y 2017, fueron conducidos por otros trabajos no publicados. Finalmente para asegurar la precisión de lo leído, se realizó una búsqueda de referencia citada de todas las publicaciones elegibles, utilizando Web of Science para identificar todos los estudios, pudiendo así citar los estudios incluidos.

C) Criterios de selección

Solo se incluyeron estudios que fuesen ECA, realizados a pacientes con DM tipo 2 con ERC, sin importar el estadio en el que se encontrasen, o bien , ensayos con pacientes con DM tipo 2 que al comenzar en el estudio todavía no habían desarrollado la ERC.

Es decir, incluimos en el metaanálisis todos los estudios que tuviesen datos que aportar al metaanálisis.

D) Selección de estudios y recopilación de datos

Dos revisores (FH-G y MA-G) examinaron independientemente, primero los títulos y resúmenes, y luego el texto completo de los trabajos potencialmente elegibles, para determinar qué trabajos se iban a incluir. Los desacuerdos se resolvieron mediante discusión junto a un tercer tutor(FJA). Se contactó con los autores correspondientes de los estudios incluidos siempre que fue posible para recuperar información que faltaba y para confirmar los detalles del estudio.

Así, se extrajo de cada estudio toda la información necesaria respondiendo a los siguientes puntos: 1) primer autor y año, 2) seguimiento, 3) características 4) intervenciones, 5) comparaciones, 6) co-intervenciones y 7) resultados o desenlaces.

E) Síntesis de la información

Se proporcionará una síntesis narrativa sistemática con información presentada en el texto y tablas para resumir y explicar las características y hallazgos de los estudios incluidos (FM-G y MA-G). La síntesis narrativa explorará la relación y los hallazgos tanto dentro como entre los estudios incluidos, en línea con la orientación del Centro de Revisión y Diseminación²⁷.

F) Análisis estadístico

El metaanálisis se puede definir como el análisis estadístico de un conjunto de resultados de carácter analítico que tiene el objetivo de integrar los hallazgos. Este análisis aumenta la potencia estadística y provoca la obtención de información que no podría deducirse a partir de estudios individuales con tamaños muestrales demasiado pequeños o con resultados contradictorios, ya que no sería fiable. Sin embargo también pueden ocasionar confusiones, especialmente si no se tienen en cuenta y por tanto no se analizan los diseños de los estudios, la heterogeneidad que puede existir entre estos y los sesgos que aparecen. Es decir, el utilizar métodos estadísticos no asegura que los resultados obtenidos de un metaanálisis sean más válidos que los estudios individuales²⁶.

Los principales objetivos de un metaanálisis son²⁶ :

1. Responder preguntas no planteadas en los estudios de forma individual
2. Mejorar la precisión de dichos resultados, ya que la estimación de un efecto mejora si está basada en más información.
3. Resolver controversias que existen cuando los resultados de estudios que se han realizado anteriormente presentan contradicción.
4. Verificar hipótesis nuevas

El análisis estadístico fue realizado por FH-G. El metaanálisis se llevó a cabo sobre datos agregados. *Review Manager(RevMan) software versión 5.3*(Colaboración Cochrane) se utilizó para estimar el *overall Hazard Ratio*(HR) para los siguientes resultados: la necesidad de diálisis, el doble de creatinina sérica, y la muerte por fallo renal. La heterogeneidad entre los ensayos se evaluó utilizando la estadística Q Cochrane y la estadística *I-squared*.

The Mantel-Haenszel (M-H) con el efecto aleatorio se usó para estimar la Odds Ratio (OR) agrupada con un intervalo de confianza (95%).

Se utilizó la Odds ratio (OR) como medida del efecto, que “es el cociente del número de personas con el suceso sobre el número de personas sin el suceso”.

Se eligió esta medida debido a que los datos son de resultado dicotómico, es decir, el resultado para cada paciente puede ser una de dos posibilidades.

La heterogeneidad de los ensayos se evaluó mediante el test de chi-cuadrado (χ^2) y el estadístico I^2 .

El sesgo de publicación se calculó mediante el *funnel plots* de las estimaciones con respecto a sus errores standard.

4. RESULTADOS O DESENLACES

A) Ensayos clínicos incluidos en el metaanálisis

A través de la búsqueda bibliográfica que se llevó a cabo se identificaron un total de 855 ensayos clínicos. Se descartaron diversos estudios que no cumplían los criterios de selección, y de los 99 textos completos que eran potencialmente relevantes, solamente se incluyeron 4 ensayos clínicos aleatorizados¹¹⁻¹⁷ para realizar el metaanálisis. Uno de estos ensayos se comparó con una tesis doctoral²⁸.

La figura 1 presenta el diagrama de flujo de nuestros resultados de búsqueda de acuerdo con las guías PRISMA²⁹.

Incluyendo todos los estudios los mismos resultados y desenlaces, que cumplen con el objetivo propuesto por el metaanálisis.

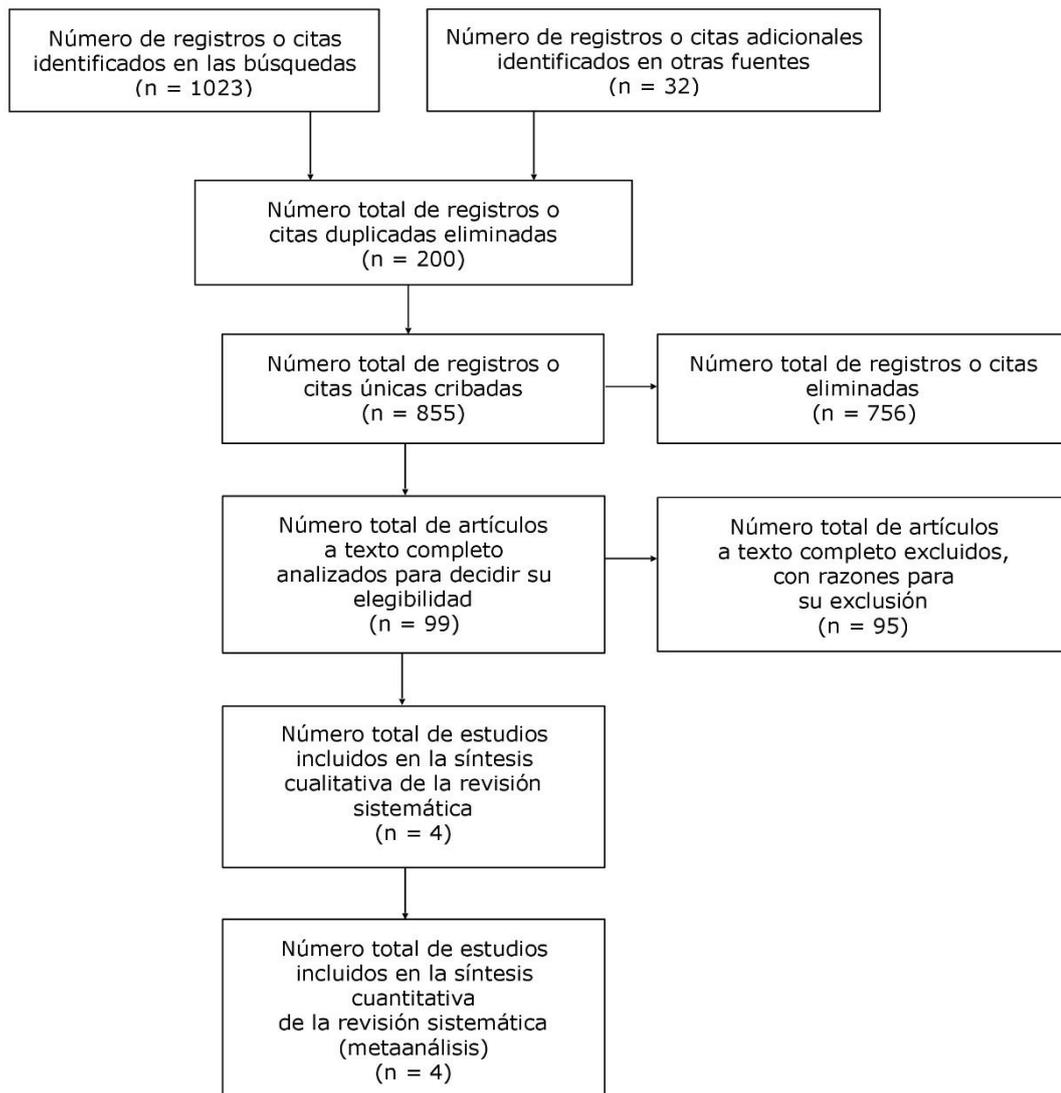
Todos los ensayos estaban publicados en inglés y, aunque los trabajos fueron encontrados solo después de buscar en todas las bases de datos, estos 4 ensayos clínicos aleatorizados pueden encontrarse en PubMed. Los detalles de las registraciones de todos los ensayos están disponibles públicamente. Todos los ensayos incluidos eran estudios multicéntricos internacionales, patrocinados por órganos estatales que participan en la investigación de USA^{11,17}, Australia^{12,13} y Reino Unido^{14,16}, y se llevó a cabo en varios centros clínicos de Asia, Australia, Europa, y América del norte.

El seguimiento varía según el ensayo. Los participantes del ensayo *The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)* fueron seguidos durante una media de 3,5 años, los investigadores decidieron suspender el seguimiento 17 meses antes de lo programado debido a las complicaciones que aparecieron en el grupo que recibía el tratamiento de control intensivo de la glucemia.

Los participantes del ensayo Veterans Affairs Diabetes Trial(VADT) tuvieron un seguimiento de 8 años.

Todos los pacientes supervivientes del total que se incluyeron tanto en DM como en enfermedad vascular de los ensayos: PeterAx and DiamicroN Modified Realease Controlled Evaluation(ADVANCE)¹², United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)³⁰⁻³² y Veterans Affairs Diabetes Trial(VADT) tuvieron un completo seguimiento, respectivamente, de 9,9 años¹³, 20,7 años¹⁶ y 5,6 años.

FIGURA 1. Diagrama de flujo



B) Características de los pacientes

27391 pacientes con DM tipo 2 con ERC y factores de riesgo cardiovascular modificables o antecedentes de enfermedad cardiovascular, fueron asignados aleatoriamente a seguir un control glucémico intensivo, (mediante fármacos antidiabéticos y/o insulina) o un control glucémico estándar, mediante restricciones dietéticas.

Los pacientes que seguían la terapia de control intensivo de la glucemia tenían como objetivo una HbA_{1c} de menos del 6%^{11,17} o 6,5¹²⁻¹³. En el caso de los pacientes que seguían la terapia estándar el objetivo no estaba tan marcado en los ensayos, pero solía estar aproximadamente en el 7,5%. Los protocolos de tratamiento aconsejaban inicialmente una sulfonilurea (metformina en los pacientes con sobrepeso y obesidad), con incrementos en su dosis o además de otro fármaco oral hipoglucemiante. Si no se lograba el control glucémico objetivo, se podía optar también por insulina inyectada.

Aleatoriamente, los participantes de los ensayos tuvieron una tasa de filtración glomerular (eGFR) de 90 ml/min por 1.73 m² o más con albuminuria no aparente (ERC estadio 1), o un eGFR DE 60-89 ml/min por 1.73 m² con aparición de microalbuminuria o progresión de proteinuria (ERC). La microalbuminuria estaba presente de base, sobre todo entre los pacientes que llevaban con DM 10 años¹¹ y en aquellos con un control muy pobre de esta¹⁷.

La probabilidad de deterioro a la macroalbuminuria fue más importante, en comparación con una transición directa de la microalbuminuria a una nefropatía¹⁵.

C) Resultados clínicos de la enfermedad renal

Todos los ensayos clínicos aleatorizados evalúan los resultados del doble de creatinina sérica y la necesidad de diálisis. Las figuras 2 ,3,4, 5 y 6 presentan los *forest plots* y *funnel plots* de estos resultados.

2864 pacientes de un total de 14559 presentaron el doble de creatinina en suero en el grupo tratado con terapia intensiva (19,67%), frente a 2772 pacientes de un total de 13030(21,27%) tratados con la terapia estándar, siendo la OR combinada de 1,04 con un intervalo de confianza del 95%, IC 0,92 a 1,18 (p=0,32, I²=15%). 194 pacientes de un total de 14643 tratados con terapia intensiva comenzaron la diálisis (1,32%) comparado con 218 pacientes de un total de 13117(1,66%) con terapia estándar, siendo la OR combinada de 0,84 con un intervalo de confianza del 95% IC 0,69 a 1,02 (p=0,47,

$I^2=0$). Los *funnel plots* asimétricos muestran la mayoría de los ensayos incluidos en la parte superior del diagrama (estudios más grandes y poderosos).

Solo dos ensayos proporcionan datos numéricos sobre el resultado muerte por fallo renal. 32 eventos (n=8642) en la terapia intensiva y 43 eventos(n=7118) en la terapia estándar fueron registrados, siendo la OR combinada de 0,62 con una confianza del 95% IC0,39 a 0,98 (p=0,59, $I^2=0\%$, datos no mostrados).

FIGURA 2. Forest plot del doble de creatinina en suero

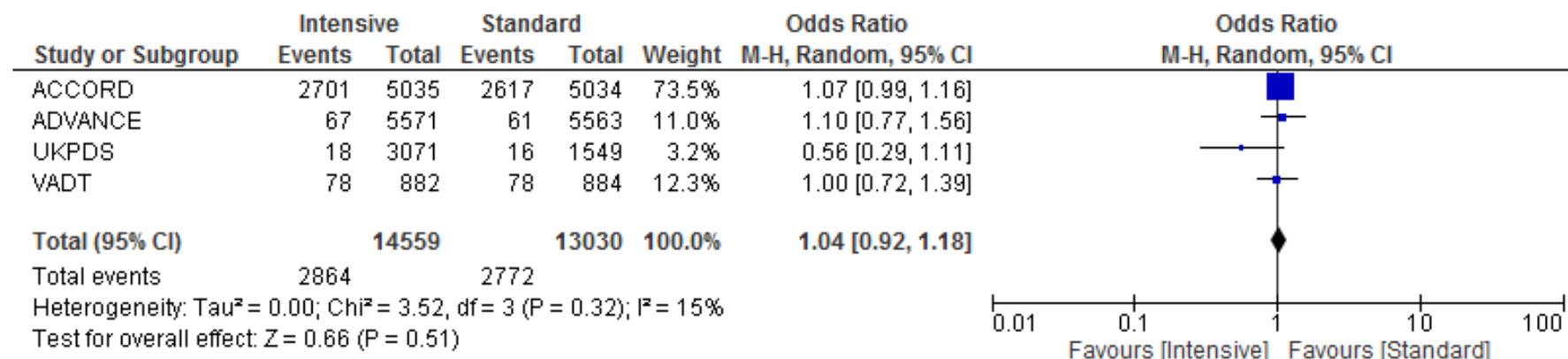


FIGURA 3. Forest plot de la necesidad de diálisis

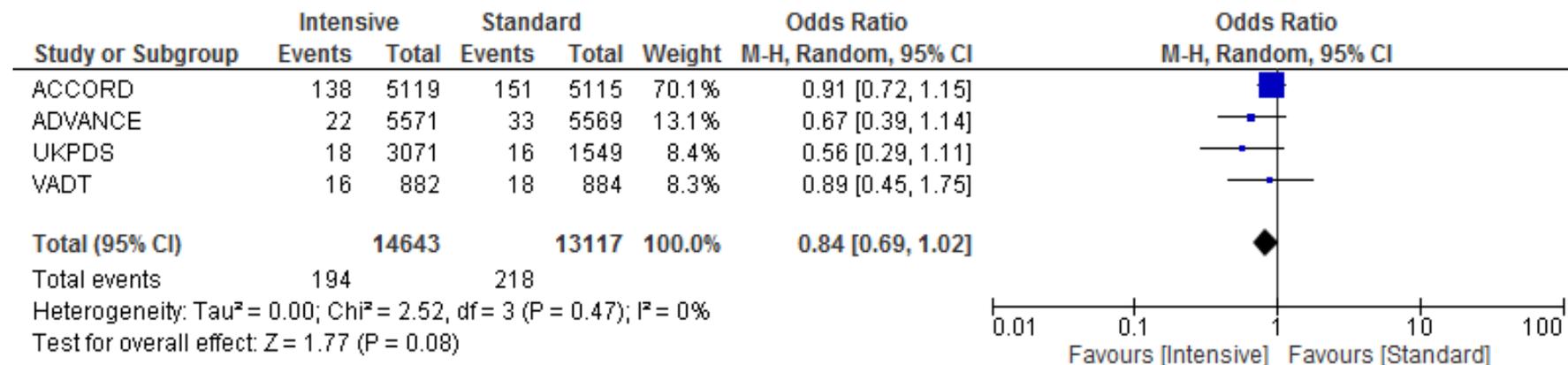


FIGURA 4. Forest plot de la muerte por fallo renal

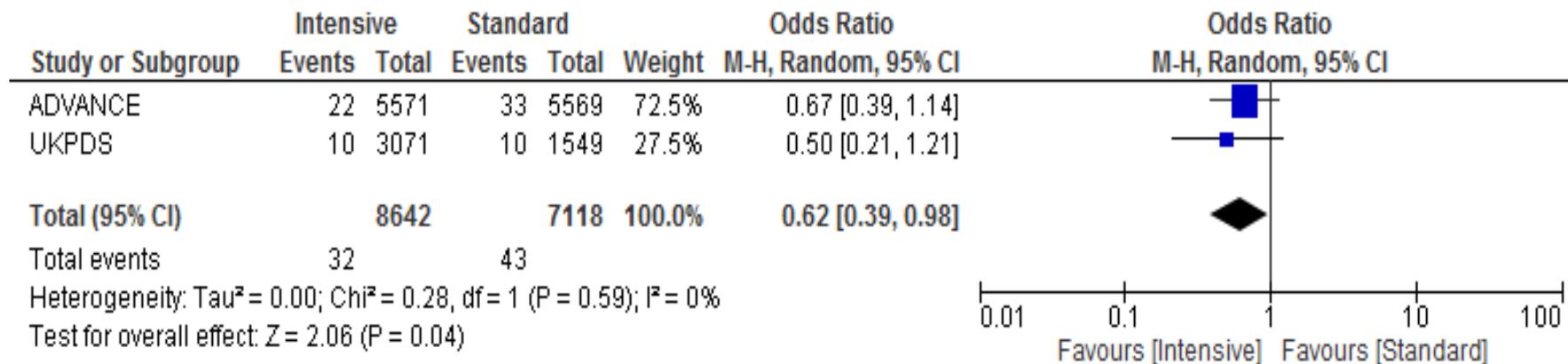


FIGURA 5. Funnel plot del doble de creatinina en suero

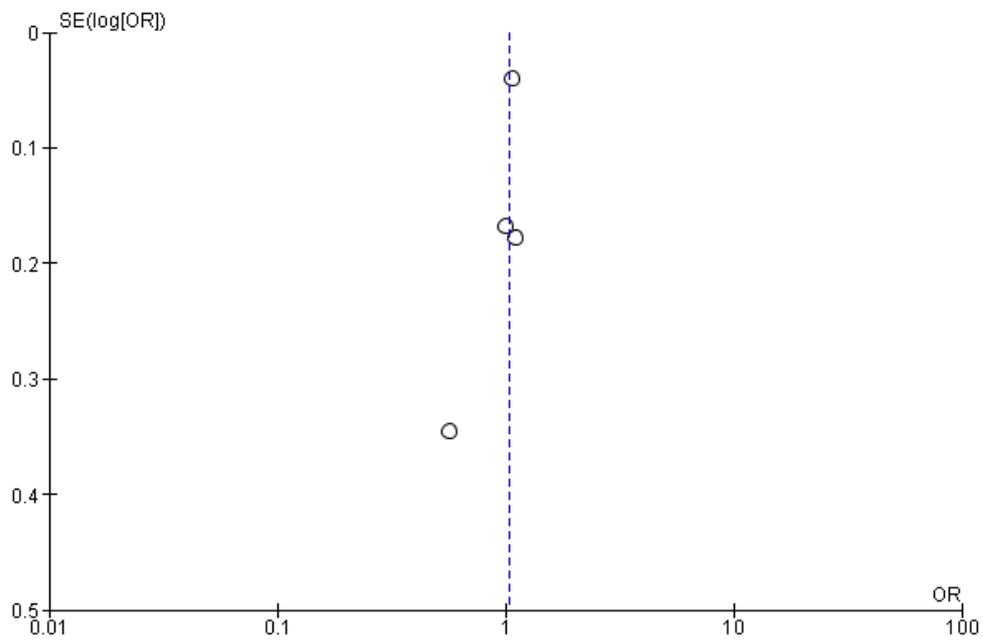


FIGURA 6. Funnel plot de la necesidad de diálisis

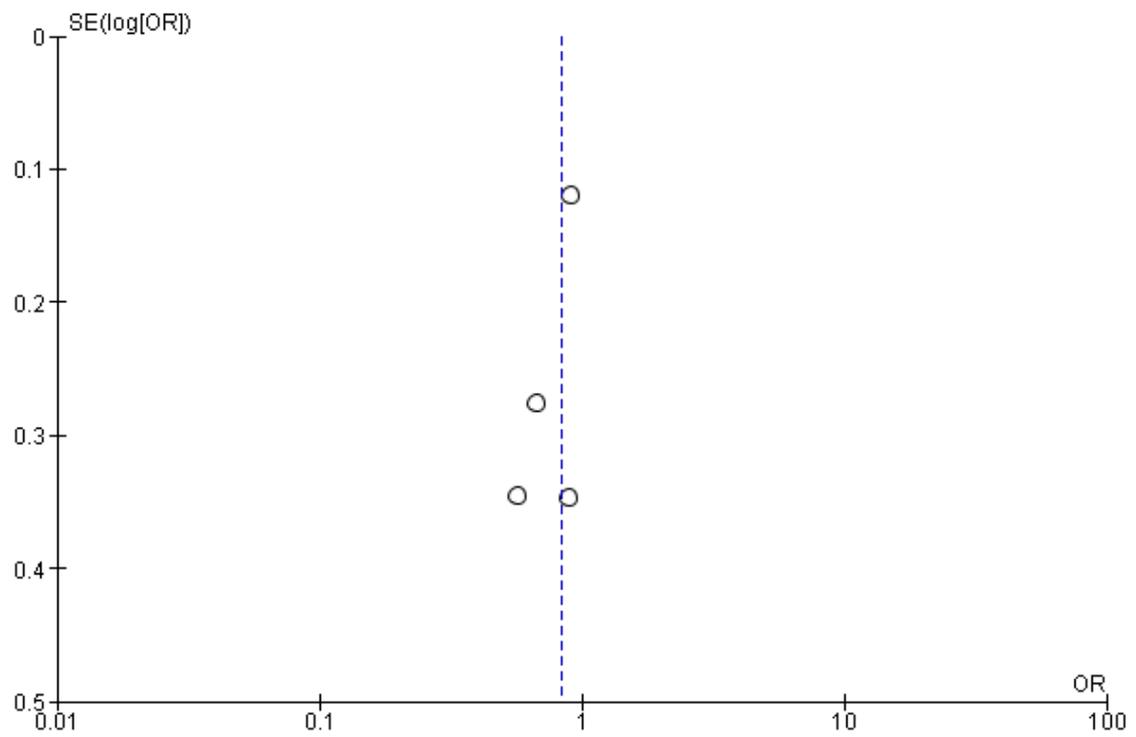


TABLA 1. Características de los ensayos incluidos en el metaanálisis

ENSAYOS	DISEÑO	SEGUIMIENTO	PARTICIPANTES	INTERVENCIONES	COMPARACIONES	RESULTADOS O DESENLACES	COINTERVENCIONES
ACCORD NCT00000620	ECA factorial 2x2	5 años (3,5 años tratamiento intensivo)	Edad: 60-65 años DM tipo 2 (tiempo de diabetes) ERC 1-2 Alto y muy ato RCV	Hipolipemiantes Hipoglucemiantes	Dieta	Control glucémico(HbA _{c1}) Control lipídico Control de TA Progresión de ERC	Antihipertensivos
ADVANCE NCT00145925 y ADVANCE ON NCT00949286	ECA factorial 2x2 con análisis post-hoc	5 años(ECA) 5,4 años(postECA) y 9,9 años (total)	Edad: 60-65 años DM tipo 2: (tiempo de diabetes) ERC 1-2 Alto y muy ato RCV	Hipoglucemiantes	Dieta	Control glucémico(HbA _{1c}) Control lipídico Control de TA Progresión de ERC	Antihipertensivos
UKPDS ISRCTN75451837	ECA y análisis post-hoc	10 años(ECA) 10,7 años(postECA) Y 20,7 años(total)	Edad: 60-65 años DM tipo 2(nuevos diagnósticos) ERC 1-2 Alto y muy ato RCV	Hipolipemiantes Hipoglucemiantes	Dieta	Control glucémico (Glucosa en ayunas) Progresión de ERC	-
VADT NCT00032487	ECA	5.6 años	Edad:60-61 años DM tipo 2 mal controlados ERC 1-2 Alto y muy ato RCV	Hipoglucemiantes	Dieta	Control glucémico((HbA _{1c}) Progresión de ERC	-

Abreviaturas: DM, Diabetes Mellitus. ECA, Ensayo Controlado Aleatorizado. ERC, Enfermedad crónica renal, RCV, Riesgo CardioVascular. HbA_{c1}, Hemoglobina Glucosilada. TA, Tensión Arterial

D) Riesgo de sesgo en los estudios

La evaluación de la validez de los estudios incluidos es un componente fundamental, ya que un metaanálisis de estudios no válidos puede producir resultados erróneos, con un intervalo de confianza estrecho alrededor de la estimación errónea del efecto de la intervención²⁶.

Para poder evaluar un estudio hay que tener en cuenta que existen dos dimensiones validez.

En este caso, al tratarse de ensayos aleatorizados, se debe hacer especial hincapié en la validez interna de los estudios, más relacionada con el hecho de si los estudios responden a la pregunta de la investigación de una manera correcta, libre de cualquier tipo de sesgos que sobreestimen o subestimen el verdadero efecto de la intervención (terapia intensiva versus terapia standard)²⁶.

La evaluación del riesgo de sesgos se realizó utilizando como referencia el Manual Cochrane, abordando diferentes dominios: generación de la secuencia aleatorizada y ocultación de la asignación (sesgo de selección), Cegamiento de los participantes, personal y evaluadores (sesgo de realización), manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste) y notificación selectiva (sesgo de notificación)²⁶.

Analizando cada uno de estos sesgos con una escala de bajo riesgo, poco claro o alto riesgo.

Los resultados para cada dominio y cada ensayo se muestran en la tabla 2. Solamente en el ensayo ADVANCE aparece un diseño de doble ciego¹², pero el riesgo de sesgo por falta de cegamiento de los participantes y del personal en los ensayos se consideró como no claro teniendo en cuenta el tipo de resultados juzgados. Todos los ensayos incluidos fallaron también en informar del cegamiento de los evaluadores de los resultados. Finalmente, todos los ensayos fueron financiados por compañías que producían insulina y/o fármacos para bajar la glucosa, y se consideró que tenían un riesgo poco claro de sesgo para las otras fuentes de dominio de polarización

TABLA 2. Riesgo de sesgos en los estudios

	Generación de secuencia aleatorizada	Ocultación de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los datos de resultados	Manejo de los datos de resultado incompletos	Notificación selectiva	Otros sesgos
ACCORD	Bajo riesgo	Bajo riesgo	No claro	No claro	No claro	Bajo riesgo	No claro
ADVANCE	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	No claro	Bajo riesgo	Bajo riesgo	No claro
UKPDS	Bajo riesgo	Bajo riesgo	No claro	No claro	Bajo riesgo	Bajo riesgo	No claro
VADT	Bajo riesgo	Bajo riesgo	No claro	No claro	Bajo riesgo	Bajo riesgo	No claro

5. DISCUSIÓN

En el presente metaanálisis se evaluó como el control intensivo de la glucemia (tratamiento farmacológico) está asociado, o no, con beneficios en los términos de mejora de la ERC, comparándolo con el control estándar (restricciones dietéticas) en pacientes que padecen DM tipo 2, para ello solamente se han incluido ECAs.

Aunque la mayoría de los ensayos clínicos individuales que se han incluido muestran un efecto beneficioso del control intensivo de la glucosa en algunos aspectos, los ensayos incluidos son individualmente menos convincentes para atribuir cualquier beneficio clínico relacionado con la ERC para las intervenciones evaluadas, ya que el escaso poder estadístico impide que las estimaciones de los ensayos, resulten concluyentes y justifica la realización de un metaanálisis que consiga combinar todos los resultados incluidos en los ensayos individuales, con el fin de poder estimar un resultado de una forma global y precisa¹¹⁻¹⁷.

Se comparó la proporción de pacientes incluidos en los ECAs bajo terapia intensiva con desenlaces como: doblar la creatinina en suero, necesitar diálisis, o morir por fallo renal, con la proporción de pacientes bajo la terapia estándar que habían sufrido los mismos desenlaces, y los valores de OR combinada y su confianza del 95% demostraron que tanto el tratamiento farmacológico como la dieta no tienen un impacto beneficioso, a pesar de la OR dudosa obtenida para el desenlace de la muerte por fallo renal.

Se percibió un contraste con los estudios que evalúan la albuminuria⁶⁻⁷. Parece que solo los pacientes con ECR en estadios tempranos son beneficiados de un control intensivo de la glucemia. El riesgo de hipoglucemia que incrementa a medida que progresa la ECR, puede explicar por qué se deben establecer límites para las estrategias de control más intensivas⁸. En nuestra opinión, la transición desde los estadios de la ECR hasta la enfermedad renal en etapa terminal, y hasta la muerte, ocurren independientemente del control de la glucemia una vez que se ha alcanzado un nivel de disminución de la función del riñón. Por lo tanto, los regímenes intensivos pueden tener un impacto perjudicial en ECR avanzada^{12,17,20}. En cualquier caso, un control glucémico óptimo es una tarea difícil si la dieta no es suficiente y no se tolera ninguna dosificación de insulina²³.

Es importante apuntar, sin embargo, que los fármacos que disminuyen la glucosa que fueron evaluados en los ensayos son diferentes a los nuevos fármacos antidiabéticos, especialmente en relación a la salud. Por ejemplo, comparado con las sulfonilureas y meglitinidas, los inhibidores del dipéptido peptidasa-4(DPP-4) producen una reducción

importante de la concentración de HbA_{1c}, con un riesgo mínimo de hipoglucemia, incluso en pacientes con ERC avanzada (eGFR < 30 ml/MIN PARA 1,73 m²)³³⁻³⁴. La mayoría de inhibidores DPP-4 (sitagliptina, vidagliptina, saxagliptina, alogliptina) son excretados normalmente por el riñón, y es necesario una reducción de la dosis acorde con la gravedad de la ERC, pero estudios clínicos han informado de la buena eficacia y seguridad en comparación con el receptor agonista glucagón como péptido 1 (GLP-1)³⁴.

En cualquier caso, la insulinización es la opción más adecuada para un control de la glucemia en ERC avanzada, ya que no existe riesgo de hipoglucemias, de acuerdo con las guías existentes⁸.

Este metaanálisis ha sido llevado a cabo de acuerdo a un protocolo de revisión planificado, registrado y prospectivamente actualizado²⁵, como una señal clara para mantener la transparencia en los procesos de revisión sistemática³⁷, evitando futuros cambios que puedan asociarse con sesgos de notificación³⁸, y demostrando la idoneidad y no duplicidad de nuestro análisis³⁹⁻⁴⁰.

Dos revisiones sesgadas y no registradas presentan evaluaciones de varios de los resultados considerados en este metaanálisis⁴¹⁻⁴². Un análisis no incluyó todos los estudios relevantes⁴¹, y el otro duplicó los datos de un estudio incluido⁴², siendo los valores de las estimaciones agrupadas poco fiables. Una de estas revisiones sistemáticas tiene una versión correcta, pero solo se centra en algunos aspectos de la elegibilidad del estudio⁴². Contrariamente a lo que se puede leer en estos trabajos, los datos de nuestro análisis se obtuvieron utilizando una estrategia de búsqueda de literatura altamente sensible, transparente y reproducible, que además está disponible públicamente. Las búsquedas en fuentes de literatura gris garantizan que potencialmente todos los estudios han sido recuperados. Sin embargo, lo más probable es que el sesgo de publicación sea la causa de que los *funnel plots* sean asimétricos, aunque en los diagramas hay una sugerencia de falta de estudios en las áreas de mayor significación, lo que explica que la asimetría se debe probablemente a factores distintos al sesgo de publicación⁴³. El sesgo de publicación y los sesgos relacionados pueden conducir a conclusiones excesivamente optimistas en las revisiones sistemáticas, pero la inspección visual de los *funnel plots* no suele hacerse correctamente⁴⁴, no consideran la interpretación de las circunstancias en las cuales las intervenciones fueron implementadas en los estudios incluidos o la susceptibilidad de sesgos en ese contexto.

Encontramos un problema en todos los ensayos, en ninguno de estos explica detalladamente la dieta que siguen los participantes bajo el tratamiento de la terapia

estándar, por tanto, nos pusimos en contacto con uno de los autores de los ensayos, para que nos describiese más detalladamente que dieta es la que por protocolo tenían que seguir estos pacientes. Su respuesta fue que en la mayoría de los ensayos relacionados con este tema y llevados a cabo en diferentes continentes y países, el concepto dieta hacía referencia a la eliminación de lo llamado “comida basura” de la ingesta del individuo.

La heterogeneidad puede también afectar la asimetría de los *funnel plots*. Sin embargo, las diferencias tanto en las características como en las intervenciones que pueden dar cuenta de las discrepancias potenciales, no se tradujeron en heterogeneidad estadística y permiten la generalización de los hallazgos de nuestro metaanálisis⁴⁵.

6. CONCLUSIONES

1. Los individuos con DM tipo 2 tienen más probabilidades de desarrollar enfermedades que disminuyen la esperanza de vida del individuo que la padece.
2. Los individuos que padecen DM tipo 2, acaban siempre con insuficiencia renal.
3. El riesgo de hipoglucemia incrementa a medida que progresa la ERC, por esta razón se recomienda de forma cautelosa un control estricto de la glucemia en pacientes con ERC que se encuentren en los estadios 3-5.
4. Los individuos bajo la terapia intensiva (fármacos hipoglucemiantes) tienen más riesgo de desarrollar hipoglucemias que los individuos bajo la terapia estándar.
5. Solo los pacientes con ERC en estadios tempranos son beneficiados de un control intensivo de la glucemia.
6. Existe una mejora en los fármacos actuales en comparación con los utilizados en los ECAs incluidos en el metaanálisis.
7. El control intensivo de la glucemia, mediante medicamentos antidiabéticos y/o insulina, no tiene beneficios en términos de mejora en los resultados de la ERC en comparación con el control estándar de la glucemia, mediante restricciones dietéticas.
8. La progresión a enfermedad renal crónica terminal y a la muerte ocurren independientemente del control glucémico.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Shi Y, Hu FB. The global implications of diabetes and cancer. *Lancet*. 2014; 383: 1947-1948.
2. IDF Diabetes Atlas. www.diabetesatlas.org (Accessed 5 Jun 2017)
3. Ballard DJ, Humphrey LL, Melton LJ 3rd *et al*. Epidemiology of persistent proteinuria in type II diabetes mellitus. Population-based study in Rochester, Minnesota. *Diabetes*. 1988; 37: 405-412.
4. Adler AI, Boyko EJ, Ahroni JH *et al*. Risk factors for diabetic peripheral sensory neuropathy. Results of the Seattle Prospective Diabetic Foot Study. *Diabetes Care*. 1997; 20: 1162-1167.
5. Klein R, Klein BE, Moss SE *et al*. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol*. 1984; 102: 527-532.
6. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E *et al*. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract*. 1995; 28: 103-117.
7. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993; 329: 977-986.
8. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update. *Am J Kidney Dis*. 2012; 60: 850-886.
9. Handelsman Y, Bloomgarden ZT, Grunberger G *et al*. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology - clinical practice guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan - 2015. *Endocr Pract*. 2015; 21 Suppl 1: 1-87.

10. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB *et al.* Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2015; 38: 140-149.
11. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA *et al.* Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet.* 2010; 376: 419-430.
12. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 358: 2560-2572.
13. Mohammedi K, Woodward M, Hirakawa Y *et al.* Presentations of major peripheral arterial disease and risk of major outcomes in patients with type 2 diabetes: results from the ADVANCE-ON study. *Cardiovasc Diabetol.* 2016; 15: 129.
14. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998; 352: 837-853.
15. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE *et al.* Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int.* 2003; 63: 225-232.
16. Holman RR, Paul SK, Bethel MA *et al.* 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 359: 1577-1589.
17. Duckworth W, Abraira C, Moritz T *et al.* Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009; 360: 129-139.
18. Jun M, Perkovic V, Cass A. Intensive glycemic control and renal outcome. *Contrib Nephrol.* 2011; 170: 196-208.
19. Alsahli M, Gerich JE. Hypoglycemia, chronic kidney disease, and diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc.* 2014; 89: 1564-1571.

20. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 358: 2545-2559.
21. Walker SR, Wagner M, Tangri N. Chronic kidney disease, frailty, and unsuccessful aging: a review. *J Ren Nutr.* 2014; 24: 364-370.
22. Garla V, Yanes-Cardozo L, Lien LF. Current therapeutic approaches in the management of hyperglycemia in chronic renal disease. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017; 18: 5-19.
23. Rhee CM, Leung AM, Kovesdy CP *et al.* Updates on the management of diabetes in dialysis patients. *Semin Dial.* 2014; 27: 135-145.
24. Park J, Lertdumrongluk P, Molnar MZ *et al.* Glycemic control in diabetic dialysis patients and the burnt-out diabetes phenomenon. *Curr Diab Rep.* 2012; 12: 432-439.
25. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart LA; PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ.* 2015 Jan 2;349:g7647.
26. Higgins JP, Altman DG, Sterne JA. Assessing risk of bias in included studies. *In:* Julian PT Higgins and Sally Green. *Cochrane Handbook for systematic reviews of interventions*, Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration, 2011. (<http://www.handbook.cochrane.org>) (Accessed 11 Jun 2017).
27. Centre for Reviews and Dissemination. *Systematic reviews: Centre for Reviews and Dissemination's (CRD) guidance for undertaking reviews in health care.* Centre for Reviews and Dissemination, University of York, 2008. (www.york.ac.uk/media/crd/Systematic_Reviews.pdf) (Accessed 11 Jun 2017).
28. H.J. Lambers Heerspink. *Perspectives on Randomized Clinical Trials: The Case for Albuminuria.* s.n., 2008. 147 p.
29. Urrutia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin (Barc.).* 2010;135:507-11.

30. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). VIII. Study design, progress and performance. *Diabetologia*. 1991; 34: 877-890.
31. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998; 352: 837-853. [Erratum, *Lancet* 1999; 354: 602.]
32. 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*. 1998; 352: 854-865. [Erratum, *Lancet* 1998; 352: 1558.]
33. Russo E, Penno G, Del Prato S. Managing diabetic patients with moderate or severe renal impairment using DPP-4 inhibitors: focus on vildagliptin. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2013; 6: 161-170.
34. Scheen AJ. Pharmacokinetics and clinical use of incretin-based therapies in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. *Clin Pharmacokinet*. 2015; 54: 1-21.
35. Penno G, Garofolo M, Del Prato S. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition in chronic kidney disease and potential for protection against diabetes-related renal injury. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2016; 26: 361-373.
36. Panduru NM, Nistor I, Groop PH *et al*. Considerations on glycaemic control in older and/or frail individuals with diabetes and advanced kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2017; 32: 591-597.
37. Stewart L, Moher D, Shekelle P. Why prospective registration of systematic reviews makes sense. *Syst Rev*. 2012; 1: 7.
38. Kirkham JJ, Altman DG, Williamson PR. Bias due to changes in specified outcomes during the systematic review process. *PLoS One*. 2010; 5: e9810.
39. Siontis KC, Hernandez-Boussard T, Ioannidis JP. Overlapping meta-analyses on the same topic: survey of published studies. *BMJ*. 2013; 347: f4501.

40. Moher D. The problem of duplicate systematic reviews. *BMJ*. 2013; 347: f5040.
41. Slinin Y, Ishani A, Rector T *et al*. Management of hyperglycemia, dyslipidemia, and albuminuria in patients with diabetes and CKD: a systematic review for a KDOQI clinical practice guideline. *Am J Kidney Dis*. 2012; 60: 747-769.
42. Coca SG, Ismail-Beigi F, Haq N *et al*. Role of intensive glucose control in development of renal end points in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis intensive glucose control in type 2 diabetes. *Arch Intern Med*. 2012; 172: 761-769. [Erratum, *Arch Intern Med*. 2012; 172: 1095.]
43. Sterne JA, Sutton AJ, Ioannidis JP *et al*. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*. 2011; 343: d4002.
44. Terrin N, Schmid CH, Lau J. In an empirical evaluation of the funnel plot, researchers could not visually identify publication bias. *J Clin Epidemiol*. 2005; 58: 894-901.
45. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ *et al*. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003; 327: 557-560.

8. ANEXOS

A) ANEXO 1

Intensive control of glycemia have not benefits on clinical kidney outcomes compared to standard control among patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials.

Herrera-Gómez, Francisco^{1,2*}; Asensio-González, María¹; González-López, Anunciación²; Álvarez, F. Javier¹ Remmited

B) ANEXO 2

Tablas de riesgo de sesgos de cada estudio:

ESTUDIO ACCORD1		
Item	Evaluación	Comentarios
Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Cita: "All patients were randomly assigned to receive comprehensive intensive therapy...or to receive standard therapy" Comentario: Probablemente realizada
Ocultación de la asignación(sesgo de selección)	Bajo riesgo	Cita: "With the use of a double two-by-two factorial design, 4733 patients were randomly assigned" Comentario: Probablemente realizado
Cegamiento de los participantes y del personal(sesgo de realización)	No claro	-
Cegamiento de los evaluadores(Sesgo de detección) (resultados notificados por el paciente)	No claro	-
Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste) (resultados a más largo plazo)[>6 semanas]	No claro	-
Notificación selectiva(sesgo de notificación)	Bajo riesgo	Comentario: Todas las tablas a las que hace referencia aparecen junto con los datos correctos

ESTUDIO ACCORD2		
Item	Evaluación	Comentarios
Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Cita: "Participants were randomly assigned to a treatment strategy" Comentario: probablemente realizado
Ocultación de la asignación(sesgo de selección)	Bajo riesgo	Cita: "A double two-by-two factorial design was used to further randomize participants"
Cegamiento de los participantes y del personal(sesgo de realización)	No claro	-
Cegamiento de los evaluadores(Sesgo de detección) (resultados notificados por el paciente)	No claro	-
Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste) (resultados a más largo plazo)[>6 semanas]	No claro	
Notificación selectiva(sesgo de notificación)	Bajo riesgo	Comentario: Todas las tablas a las que hace referencia aparecen junto con los datos correctos

ESTUDIO ADVANCE1		
Item	Evaluación	Comentarios
Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Cita: "Participants were randomized.."
Ocultación de la asignación(sesgo de selección)	Bajo riesgo	Cita: "Computer-based randomization was stratified by study center and history of major macrovascular disease" Comentario: probablemente realizado
Cegamiento de los participantes y del personal(sesgo de realización)	Bajo riesgo	Comentario: La aleatorización fue estratificada por un programa de ordenador
Cegamiento de los evaluadores(Sesgo de detección) (resultados notificados por el paciente)	No claro	-
Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste) (resultados a más largo plazo)[>6 semanas]	Bajo riesgo	Comentario: Hace referencia a que hay muertes, pero no dice el número de estas. Añade que no está claro los efectos observados en las muertes por riñón.
Notificación selectiva(sesgo de notificación)	Bajo riesgo	Comentario: Todas las tablas a las que hace referencia aparecen junto con los datos correctos

ESTUDIO ADVANCE2		
Item	Evaluación	Comentarios
Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Cita: " Is a randomized, controlled trial" Comentario: probablemente realizado
Ocultación de la asignación(sesgo de selección)	Bajo riesgo	Cita: " Central, computer-based randomization was stratified according to several factors"
Cegamiento de los participantes y del personal(sesgo de realización)	Bajo riesgo	Comentario: Ya que a los pacientes se les iban administrando los tratamientos dependiendo los resultados que fuesen obteniendo.
Cegamiento de los evaluadores(Sesgo de detección) (resultados notificados por el paciente)	No claro	
Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste) (resultados a más largo plazo)[>6 semanas]	Bajo riesgo	Pacientes que abandonaron antes de la aleatorización ya registrados: 13.5% pacientes se retiraron durante el run-in 3.1% pacientes no fueron aptos 3.0% pacientes retiraron el consentimiento 2.1% pacientes tuvieron complicaciones 1.8% pacientes tenían tos 0.8% 1.0% pacientes con otras intolerancias 1.4% otras razones 0.2% pacientes tuvieron efectos adversos serios Pacientes que abandonaron después de la aleatorización: 7 pacientes se les perdió el seguimiento
Notificación selectiva(sesgo de notificación)	Bajo riesgo	Comentario: Están incluidas todas las tablas a las que se se alude en el estudio

ESTUDIO UKPDS		
Item	Evaluación	Comentarios
Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Cita: "Were randomly assigned to receive either conventional therapy..." Comentario: probablemente realizada, ya que las primeras publicaciones de los mismos investigadores describieron claramente el uso de secuencias aleatorias (UKPDS 1998)
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo	-
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	No claro	-
Cegamiento de los evaluadores (Sesgo de detección) (resultados notificados por el paciente)	No claro	-
Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste) (resultados a más largo plazo) [>6 semanas]	Bajo riesgo	"A total of 2514 patients were excluded because of the following conditions" De los pacientes con terapia intensiva con sulfonilurea o insulina: 489/2729 murieron 57/2729 emigraron 65/2729 no había datos del último año De los pacientes con terapia convencional: 213/1138 murieron 19/1138 emigraron 26/1138 no había datos del último año De los pacientes con terapia intensiva con metformina: 50/342 murieron 7/342 emigraron 6/342 no había datos del último año
Notificación selectiva (sesgo de notificación)	Alto riesgo	Cita: "Questionnaires may not have captured all nonfatal outcomes" Comentario: faltan datos en los resultados

ESTUDIO VADT		
Item	Evaluación	Comentarios
Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Cita: "Were randomly assigned to receive either conventional therapy..."
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Cita: "Patients were randomly assigned with the use of a permut-block design with a block size of six and stratified according to a site"
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	No claro	-
Cegamiento de los evaluadores (Sesgo de detección) (resultados notificados por el paciente)	claro	-
Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste) (resultados a más largo plazo) [>6 semanas]	Bajo riesgo	448 participantes fueron excluidos 159 participantes no completaron el estudio 110 participantes no dieron su consentimiento 10 participantes tuvieron eventos adversos 24 participantes tenían otras razones 115 participantes perdieron el seguimiento
Notificación selectiva (sesgo de notificación)	Bajo riesgo	Comentario: Todas las tablas a las que hace referencia aparecen junto con los datos correctos