

PREGUNTA CLÍNICA Nº 6

¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO INICIAL DEL PACIENTE DIABÉTICO TIPO 2 QUE NO ALCANZA CRITERIOS DE CONTROL GLUCÉMICO ADECUADOS?

Fecha de edición: Septiembre 2013

RESUMEN

1. Pregunta clínica en formato PICO.

Pacientes	Paciente diabético tipo 2 que no alcanza criterios de control con cambios en estilos de vida (pacientes con o sin sobrepeso).
Intervención	Metformina; sulfonilureas; pioglitazona; meglitinidas; inhibidores de la DPP-4.
Comparación	Placebo; Metformina.
Resultados	Morbimortalidad macro y microvascular; Control glucémico (HbA1c), peso; Efectos adversos, hipoglucemias, fracturas, pancreatitis.
Tipo de estudio	RS de ECA, ECA.

2. Introducción.

Los tratamientos iniciales para las personas con diabetes tipo 2 son las intervenciones sobre estilo de vida (dieta y actividad física). Con la progresión de la enfermedad es frecuente que aparezcan niveles de HbA1c inadecuados que indican la necesidad de iniciar el tratamiento con fármacos. Con el paso del tiempo, gran parte de pacientes precisan de la adición secuencial de antidiabéticos orales e insulina con el fin de mantener niveles de glucemia adecuados. Desde el inicio es esencial una buena comunicación entre los profesionales encargados de la asistencia y los pacientes o cuidadores para ir estableciendo objetivos de control y tratamiento.

La GPC DM2 2008 (1) a actualizar indica que, si tras tres-seis meses de tratamiento con medidas no farmacológicas no se consiguen las cifras objetivo, se recomienda iniciar un tratamiento con fármacos. Los tratamientos hipoglucemiantes se deben de prescribir con un periodo de prueba supervisando su respuesta, utilizando como medida HbA1c.

La metformina es el fármaco de elección en personas con sobrepeso u obesidad ($IMC \geq 25,0 \text{ kg/m}^2$), también una opción de primera línea para las personas sin sobrepeso. Está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal (creatinina sérica superior a 1,5 mg/dl hombres y 1,4 mg/dl mujeres).

Las sulfonilureas deberían considerarse como tratamiento inicial cuando la metformina no se tolera o está contraindicada, y puede considerarse su uso en personas sin sobrepeso. Las de toma única diaria pueden ser útiles cuando se sospeche un problema de incumplimiento terapéutico.

Las glinidas pueden tener un papel en la mejora del control glucémico en pacientes con modelos diarios no rutinarios (comidas no regulares u omitidas).

Las glitazonas no deberían utilizarse como fármacos de primera elección.

En caso de considerar necesario el uso de una glitazona; se recomienda seleccionar pioglitazona por su perfil de seguridad más favorable.

Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Pregunta Nº 6.

Se requieren ensayos adicionales con variables de morbimortalidad y seguridad a largo plazo para establecer el papel de la terapia con incretinas (iDPP-4 y GLP-1) en la DM 2 (1).

En septiembre de 2010 la Agencia Europea de medicamentos (EMA), informó de un aumento en el riesgo de problemas cardiovasculares con rosiglitazona y se suspendió su comercialización (2).

Por otra parte otros medicamentos entonces nuevos, como los Inhibidores de la DPP-4, han ido aportando ECA y RS de ECA. Se comparan en monoterapia contra placebo y contra otros antidiabéticos, para resultados de variables intermedias.

Se han analizado las comparaciones de metformina frente a los fármacos en monoterapia con indicación aprobada; por esa razón no se incluye la monoterapia con GLP-1 ni insulina en este apartado.

3. Estrategia de elaboración de la pregunta.

3.1. GPCs Base.

Guía	Resumen de evidencia y recomendación	Cita (diseño)	Observaciones
SIGN	<p>La metformina debería considerarse como primera opción de tratamiento oral, para pacientes con DM2 con sobrepeso (A)</p> <p>Una sulfonilurea se considerará como la primera opción de tratamiento con antidiabéticos orales en pacientes que no tienen sobrepeso o en aquellos que tienen intolerancia o contraindicación a metformina (A)</p> <p>Una pioglitazona se puede añadir al tratamiento con metformina y sulfonilurea o sustituir a cualquiera de las dos si hay intolerancia. (A)</p> <p>Una pioglitazona no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia cardíaca (A)</p> <p>El riesgo de fractura a largo plazo debe considerarse en mujeres tratadas con pioglitazona. (B)</p> <p>Los pacientes con pioglitazona deben ser conscientes de que tienen mayor riesgo de padecer edema periférico.</p> <p>Los inhibidores de la DPP-4 pueden ser usados para mejorar el control de la glucemia en personas con DM2 (A)</p> <p>Los agonistas de la alfa-glucosidasa, si se toleran bien, se pueden utilizar en monoterapia para el tratamiento de personas con DM2 (B)</p>	<p>Metformina :Turner R. (1998) UKPDS 34 : Bolen (2007): Lund (2008): Salpenter (2006): Eurich DT (2007): Saenz A. 2005</p> <p>Sulfonilurea :Inzucchi (2002) ,Kahn SE (2006), Tzoulaki I (2009), Leese (2003) (3)Belsey (2008), Schernthaner G (2004), Bolen (2007): Saez A. 2005: Turner R 1998 (UKPDS 34), Turner R 1998 (UKPDS 33)</p> <p>pioglitazona: Dormandy JA, (2005), Czoski-Murray C (2004), Richter B (2006), Erdmann E, (2007), Wilcox R,</p>	

		<p>(2007), Mannucci E, (2008), Dormuth CR (2009), Lago RM (2007), Erdmann E (2007), Giles TD (2008), Bolen S, (2007), Berlie HD (2007), Loke YK (2009), Lincoff AM (2007) IDPP-4: Richter B (2008) Rosenstock J, (2009), Goke B, (2008), Nauck MA (2007), Rosenstock J (2007), Bolli G (2008), Ferrannini E, (2009) Amori RE (2007)</p>	
<p>NICE</p>	<p>Los tratamientos hipoglucemiantes deberían prescribirse por un periodo de prueba y supervisar su respuesta usando como medida la HbA1c (D)</p> <p>En personas con sobrepeso (IMC>25,0 kg/m²) y con control inadecuado de la glucemia solo con intervenciones de estilo de vida, la metformina debería ser usada como la terapia inicial para reducir la glucosa (A). Considerarla también de inicio o como terapia combinada para personas sin sobrepeso (A). Está contraindicada en aquellos con el daño renal (creatinina sérica > 130 micromol/litro) y los que tengan peligro de deterioro de la función renal (C).</p> <p>Los secretagogos (sulfonilureas y glinidas) deberían considerarse como una opción de tratamiento inicial cuando: la metformina no se tolera o está contraindicada (A) En personas que no tengan sobrepeso (A) y una sulfonilurea debería ser normalmente de primera opción (B). La de toma única diaria puede ser útil cuando se sospeche un problema con el cumplimiento terapéutico (B). Las glinidas puede tener un papel en pacientes con modelos diarios de comida no rutinarios (B).</p> <p>Los clínicos y personas que tomen insulina secretagogos deberían ser conscientes del riesgo de hipoglucemia (A).</p> <p>NICE 2009 contempla la utilización de los inhibidores DPP-4 (sitagliptina, vildagliptina) y las tiazolidindionas (pioglitazona) en biterapia asociada a metformina o sulfonilurea o triple terapia asociada con metformina o sulfonilurea.</p>	<p>METFORMIN A:</p> <p>Johansen (1999) Campbell (1995) Melchior (1996) UKPS (34) Garber - (1997)</p> <p>SECRETAGOGOS: (sulfonilureas y glinidas)</p> <p>Harrower (1985), Testa y Simonson (1998) Draeger (1996) Dills (1996) y Campbell (1998) Goldberg (1998), Hanefeld (2000). Horton (2000) Landgraf (1999), Marbury</p>	<p>NICE 66 (2008) ha sido revisada en 2010. En esta última se modifica el apartado 1.6 relativo a las glitazonas, Inhibidores de la DPP-4 y GLP-1, que los recomienda en biterapia o triple terapia.</p> <p>Los resúmenes que aquí se presentan de los demás fármacos que no se han modificado son de la NICE 66 (2008)</p>

		(1999) y Wolfenbuttal (1999) ACARBOSA: Van de Laar FA (2005), Bolen S (2007), Bolen S, (2005)	
--	--	--	--

Resumen GPC Base: Las guías SIGN (3) y NICE (4) son consistentes en realizar recomendaciones fuertes a favor del tratamiento farmacológico inicial con metformina para el control glucémico, especialmente en pacientes con sobrepeso y obesos. Recomiendan como una opción también de primera línea las sulfonilureas en personas no obesas. El uso de fármacos como glitazonas, inhibidores de la DPP-4 se contempla sobre todo cuando hay contraindicación o intolerancia a sulfonilurea y metformina.

3.2. Algoritmo para la elaboración de la pregunta*.

Criterios	Si	No
Las guías base responden a la pregunta	X	
Existen revisiones sistemáticas que responden a la pregunta	X	

Conclusión: Búsqueda desde 2009 hasta mayo 2013 de RS o ECAs con nuevos datos de la metformina, y otros ADOs en desenlaces críticos e importantes (mortalidad, mortalidad cardiovascular, retinopatía, nefropatía, hipoglucemia, otros efectos secundarios potencialmente graves...). Nuevas evidencias de los inhibidores de la DPP-4 que nos ayuden a situarlos en el escalón terapéutico adecuado para su elección.

Estrategia a seguir	Marcar con X
Adopción GPC/Revisión sistemática	
Elaboración parcial	X
Elaboración de novo	

3.3. Diseño de la estrategia de búsqueda de estudios individuales.

Criterios selección estudios	RS de ECA, ECA.
Período de búsqueda	2009-2013
Bibliografía de expertos	No
Bases de datos y estrategia de búsqueda	Ver Anexo I

* Se ha modificado el Algoritmo de adaptación utilizado en Etxeberria A, Rotaeché R, Lekue I, Callén B, Merino M, Villar M: Descripción de la metodología de elaboración-adaptación-actualización empleada en la guía de práctica clínica sobre asma de la CAPV. Proyecto de Investigación Comisionada. In. Vitoria-Gasteiz: Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco, 2005. Informe no: Osteba D-05-03.

4. Resumen de la evidencia (tablas de estudios individuales y valoración de calidad).

4.1. Tabla resumen de las revisiones sistemáticas incluidas.

Autor, año	Objetivos y duración	Población	Intervención/Comparación	Variables de resultado	Comentarios
Bennett 2011 RS	Evaluar beneficios y daños de la metformina, sulfonilureas de segunda generación, tiazolidindionas, meglitinidas, inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP-4) y agonistas del GLP-1, en monoterapia y combinadas, en el tratamiento de adultos con DM2	N= 140 ECAs y 26 e. observacionales	Comparaciones cara a cara de fármacos en monoterapia y terapia combinada	R. clínicos a largo plazo: mortalidad por cualquier causa, la enfermedad cardiovascular, nefropatía y neuropatía R. clínicos intermedios: nivel de hemoglobina A1c, el cambio en el peso corporal, la hipoglucemia, el riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva, el riesgo de fracturas óseas.	RS bien realizada, ECAs incluidos de moderada calidad Excluye alfa glucosidasas
Boussageon R 2012 RS	Evaluar la evidencia disponible en relación eficacia/seguridad de utilización de metformina como primera línea de tratamiento Duración de 4 a 51 meses	N= 13 ECAs con 13.110 pacientes	9.560 metformina vs. 3.550 tratamiento convencional o placebo	- Mortalidad por todas las causas - Mortalidad cardiovascular Variables secundarias: - IAM por todas las causas - Ictus todos - Fallo cardíaco - Enfermedad periférica vascular - Amputación de extremidades inferiores - Complicaciones microvasculares	
Karagiannis T 2012 RS	Evaluar la eficacia/seguridad de utilización de inhibidor de DPP-4 vs. metformina monoterapia, o vs. metformina + otro ADO	N= 19 estudios con 13.881 adultos con DM2 * N= 12 estudios iDPP-4 vs. metformina * N= 16 estudios metformina + iDPP-4 vs. metformina + otro ADO	-7.136 inhibidor de DPP-4 vs. 6745 a otros fármacos: * metformina monoterapia, * metformina +iDPP-4 vs. metformina + otro ADO	- Cambio en la HbA1c Variables secundarias: - % de personas que alcanza HbA1c <7% - Cambio de peso corporal - Discontinuación por efectos adversos - Efectos adversos graves - Mortalidad por todas las	Riesgo de sesgo: - 3 estudios bajo - 9 estudios incierto - 14 estudios alto

Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Pregunta Nº 6.

				<p>causas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Incidencia hipoglucemias - Nasofaringitis, infección urinaria, infección respiratoria de vías superiores - Nauseas, vómitos y diarreas 	
<p>Monami M 2013 RS</p>	<p>Evaluar beneficio cardiovascular de los inhibidores de la DPP-4 vs. placebo u otros fármacos antidiabéticos incluida la insulina.</p> <p>ECAs de más de 24 semanas.</p> <p>Seguimiento medio de 44,1 semanas.</p>	<p>N= 70 ECAs con 41959 pacientes con DM2</p> <p>45 ECAs vs. placebo 18 vs. otros ADOs, 7 ECAs con 2 brazos (placebo y otros ADOs)</p>	<p>41.307 pacientes-año (24.018 pacientes-año para iDPP-4 y 17.289 pacientes-año para placebo y otros ADOs).</p>	<p>Primaria: (MACE) variable compuesta (mortalidad cardiovascular, IAM no fatal, ACV, síndrome coronario agudo y/o Insuficiencia cardiaca, reportados como eventos adversos graves), IAM, ACV, mortalidad por todas las causas y mortalidad cardiovascular</p> <p>Secundarias: el efecto de iDPP-4, vs. otros ADO o placebo, sobre la HbA1c, colesterol total, colesterol HDL y la presión arterial sistólica.</p>	<p>Riesgo de sesgo: Casos con MACE podrían haberse perdido o clasificado mal.</p> <p>Los posibles efectos protectores de los i-DPP4 en MACE deben ser verificados en ECAs con eventos CV como variable principal.</p>
<p>Salpenter S (RS Cochrane) 2010</p>	<p>Evaluar incidencia de acidosis láctica fatal y no fatal con el uso de metformina en pacientes con diabetes tipo 2</p>	<p>N= 347 estudios</p>	<p>70.490 pacientes-año con metformina vs. 55.451 pacientes-año con otros tratamientos para la diabetes o placebo</p>	<p>Acidosis láctica</p>	<p>Evento poco frecuente</p>
<p>Hemmingsen B (RS Cochrane) 2013</p>	<p>Evaluar los efectos de la monoterapia con sulfonilurea vs. placebo, ninguna intervención u otras intervenciones con antidiabéticos en pacientes con DM2</p> <p>Duración: entre 24 semanas a 10,7 años</p>	<p>N= 72 ECAs</p>	<p>9.707 pacientes con sulfonilureas vs. 12.805 pacientes con otras intervenciones.</p>	<p>Primarias: mortalidad por todas las causas y mortalidad cardiovascular.</p> <p>Secundarias: Morbilidad macro y microvascular. HbA1c, IMC, peso, hipoglucemia (leve, moderada, severa), eventos adversos graves, cáncer, calidad de vida, coste del tratamiento, necesidad de otro ADO.</p>	<p>Todos los ensayos tuvieron riesgo de sesgo.</p> <p>Los datos sobre la mortalidad y las complicaciones diabéticas fueron escasos y no son concluyentes.</p>

4.2. GRADE Evidence Profile

Bibliografía: Bennett WL, Wilson LM, Bolen S, Maruthur N, Singh S, Chatterjee R, et al. Oral Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes: An Update. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. 2011.(3)

Comparación 1: Metformina vs. Sulfonilurea (MET vs SU)

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo*	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº de pacientes		Magnitud del efecto			
							Grupo Intervención	Grupo control	Relativa (95% CI)	Absoluta por 1000		
Desenlace1: Mortalidad total (b)												
5 8	ECA Obs	Sí (-1)	Sí (-1) ^(a)	No	No		50.498		Pequeño, favorece a MET (b): Solo ECA: NS		⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRÍTICA
Desenlace2: Mortalidad cardiovascular (b)												
1 4	ECA Obs	Sí (-1)	No	No	Sí (-1)	Corta duración Pocos eventos	16.788		Pequeño, favorece a MET (b): Solo ECA: NS		⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRÍTICA
Desenlace3: Morbilidad cardiovascular (b)												
2 5	ECA Obs	No	Sí (-1)	No	Sí (-1)	Idem	609.436		No claro (b): Solo ECA		⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRÍTICA
Desenlace4: Nefropatía												
1	ECA	Sí	NA	No	Sí (-1)	Idem	51		No claro		⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRÍTICA
Desenlace5: HbA1c (%)												
17	ECA	No	No	No	No		6.939			0,07 (-0,12 a 0,26)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Desenlace6: Peso (Kg)												
12	ECA	No	No	No	No		5.067			-2,7 (-3,5 a -1,9)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Desenlace7: Hipoglucemia leve a moderada												
7	ECA	Sí	No	No	No		56/1.631	238/1.650	Mayor para SU: 4,6 (3,2 a 6,5)		⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Desenlace8: EA Gastrointestinales (diarrea)												
11	ECA	Sí (-1)	No	No	No		5.745		MET 2,4% - 50% SU 0%-13%		⊕⊕⊕⊕ MODERADA	IMPORTANTE

(a) Inconsistencia al comparar los resultados con un ECA de 4 años de duración (ADOPT). Corta duración: menos de un año, NA= No aplicable

(b) Hemmingsen 2013. Sulfonilureas de segunda generación vs. Metformina. Mortalidad total: 6 ECA (N=3528), RR 0,98 (0,61-1,58). Mortalidad cardiovascular: 6 ECA (N=3528), RR 1,47 (0,54-4,01). Morbilidad cardiovascular 3 ECA (N=3018), RR 0,67 (0,48-0,93), incluye eventos de origen no arterioscleróticos.

* Se ha adoptado el riesgo de sesgo de la revisión sistemática (utiliza GRADE).

Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Pregunta Nº 6.

Comparación 2: Metformina vs. Tiazolidindionas (MET vs. TZD)

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo*	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº de pacientes		Magnitud del efecto			
							Grupo Intervención	Grupo control	Relativa (95% CI)	Absoluta por 1000		
Desenlace1: Mortalidad total												
4	ECA	No	Sí	No	Sí (-2)	Corta duración Pocos eventos	4.457		No claro		⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRITICA
Desenlace2: Mortalidad cardiovascular												
2	ECA	Sí (-1)	No	No	Sí (-1)	Idem	2.950		Pequeño, sin favorecer a MET o TZD		⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRITICA
Desenlace3: Morbilidad cardiovascular												
4 9	ECA Obs	No	Sí (-1)	No	Sí (-1)	Idem	640.910		No claro		⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRITICA
Desenlace4: Nefropatía												
2	ECA	No	No	Sí (-1)	No		1.715		Pequeño, Favorece a pioglitazona		⊕⊕⊕⊕ MODERADA	IMPORTANTE
Desenlace5: HbA1c (%)												
14	ECA	Sí	No ECAs cortos Sí ECA largo	No	No		5.592			-0,07 (-0,18 a 0,04)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	IMPORTANTE
Desenlace6: Peso (Kg.)												
8	ECA	No	No	No	No		5.239			-2,6 (-4,1 a -1,2)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Desenlace7: Hipoglucemia leve a moderada												
1	ECA	Sí (-1)	Desconocida	No	No		2.910		Pequeño, no favorece ni a MET ni a TZD		⊕⊕⊕⊕ MODERADA	IMPORTANTE
Desenlace8: Insuficiencia cardiaca												
3 4	ECA Obs	No	Sí	No	No	Idem	5.026 173.665		HR 0,65-1,63	Met 0-1,3 Rosí 0,7-1,5 Pío 0%	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	CRITICA
Desenlace9: Fracturas												
2	ECA	Sí	Desconocida	No	No		4.750		HR 0,55 (0,36-0,85)		⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

* Se ha adoptado el riesgo de sesgo de la revisión sistemática (utiliza GRADE).

Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Pregunta Nº 6.

Comparación 3: Metformina vs. Meglitinida

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo*	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº de pacientes		Magnitud del efecto			
							Grupo Intervención	Grupo control	Relativa (95% CI)	Absoluta por 1000		
Desenlace1: Mortalidad total												
1	ECA	No	NA	No	Sí (-2)	Corta duración Pocos eventos	357		No claro		⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRITICA
Desenlace2: Mortalidad cardiovascular												
1	ECA	No	NA	No	Sí (-2)	Idem	357		No claro		⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRITICA
Desenlace3: Morbilidad cardiovascular												
1	ECA	No	NA	Sí (-1)	Sí (-1)	Idem	701		No claro		⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRITICA
Desenlace4: HbA1c (%)												
1	ECA	Sí (-1)	NA	No	Sí (-1)	nateglinida	267	Pequeño a favor de MET		⊕⊕⊕⊕ BAJA	IMPORTANTE	
2	ECA	Sí (-1)	No	No	Sí (-1)	repaglinida	167	Sin efecto				
Desenlace5: Peso (Kg.)												
2	ECA	Sí (-1)	Posibles inconsistencias	No	Sí (-1)	Solo repaglinida	166		No se puede determinar		⊕⊕⊕⊕ BAJA	IMPORTANTE
Desenlace6: Hipoglucemia leve a moderada												
5	ECA	Sí	No	No	No		25/458	53/456		3,00 (1,80 a 5,20)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	IMPORTANTE
Desenlace7: EA Gastrointestinales (GI)												
4	ECA	Sí	Sí	No	No		776		Poco claro para "Cualquier efecto GI"; En un ECA: MET 70% Meg 47% (diarrea)		⊕⊕⊕⊕ BAJA	IMPORTANTE

* Se ha adoptado el riesgo de sesgo de la revisión sistemática (utiliza GRADE).

Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Pregunta Nº 6.

Comparación 4: Metformina vs. Inhibidores de la DPP-4 (MET vs. iDPP-4)

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo*	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº de pacientes		Magnitud del efecto			
							Grupo Intervención	Grupo control	Relativa (95% CI)	Absoluta por 1000		
Desenlace1: HbA1c (%)												
3	ECA	Sí (-1)	No	No	No		1.908			-0,37 (-0,54 a -0,20)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
Desenlace2: Peso (Kg.)												
3	ECA	Sí (-1)	No	No	No		1.908			-1,4 (-1,8 a -1,0)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
Desenlace3: Hipoglucemias												
3	ECA Obs	No	No	No	No		1.918		Pequeño sin favorecer a MET ni a iDPP-4		⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Desenlace4: EA Gastrointestinales												
2	ECA	Sí (-1)	No	No	No		1.028		MET 21%-31% iDPP-4 12%-20%		⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE

* Se ha adoptado el riesgo de sesgo de la revisión sistemática (utiliza GRADE).

Comparación 5: Sulfonilureas vs. Meglitinidas

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo*	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº de pacientes		Magnitud del efecto			
							Grupo Intervención	Grupo control	Relativa (95% CI)	Absoluta por 1000		
Desenlace1: HbA1c (%)												
7	ECA	No	No	No	No		1.543			0,07 (-0,15 a 0,29)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Desenlace2: Peso (Kg.)												
6	ECA	Sí (-1)	No	No	No		1.326			0,0 (-1,0 a 1,0)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Desenlace3: Hipoglucemia leve a moderada												
8	ECA	Sí (-2) Definición de hipoglucemia a variable	No	No	No		61/521		0,80 (0,50 a 1,10)		⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE

* Se ha adoptado el riesgo de sesgo de la revisión sistemática (utiliza GRADE)

Comparación 6: Tiazolidindionas vs. Sulfonilureas (b)

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
							Nº de pacientes		Magnitud del efecto			
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo*	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Grupo Intervención	Grupo control	Relativa (95% CI)	Absoluta por 1000		
Desenlace1: Mortalidad total												
3	ECA	No	No	No	Sí (-2)		3.986		No claro		⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRITICA
Desenlace2: Mortalidad CV (b)												
1	ECA	No	NA	No	Sí (-2)		2.987		No claro		⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRITICA
Desenlace3: Morbilidad cardiovascular												
3 5	ECA	No	Sí (-1)	No	Sí (-1)		518.914		No claro		⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRITICA
Desenlace4: Nefropatía												
5	ECA	No	Sí	Sí (-1)	Sí (-1)		375		No claro		⊕⊕⊕⊕ BAJA	IMPORTANTE
Desenlace5: HgA1c (%)												
13	ECA	Sí (-1)	No	No	No		5.578			-0,1(-0,22 a 0,01)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	CRITICA
Desenlace6: Peso (Kg.)												
5	ECA	Sí (-2) (a)	No	No	No		6.226			1,2 (0,6 a 1,9)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	IMPORTANTE
Desenlace7: Hipoglucemia leve a moderada												
8	ECA	No	No	No	No		42/1004	142/1.070		3,9 (3,00 a 4,90)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Desenlace8: Insuficiencia cardiaca												
4	ECA	No	No	No	Sí (-1)		6.727		OR 1,68 (0,99-2,85)		⊕⊕⊕⊕ MODERADA	CRITICA
Desenlace9: Fracturas												
2	ECA	No	Desconocida	No	Sí		4.862		HR 2,31		⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

(a) Un estudio demostró relación dosis-respuesta con rosiglitazona NA= no aplicable

(b) Hemmingsen 2013. Sulfonilureas de segunda generación vs. Tiazolidindionas. Mortalidad total: 7 ECA (N=4955), RR 0,92 (0,60-1,41). Mortalidad cardiovascular: 7 ECA (N=4955), RR 1,30 (0,55-3,07). Morbilidad cardiovascular 6 ECA (N=4600), RR 0,91 (0,62-1,33). Nefropatía: 2 ECA (N=707), RR 0,11 (0,01-2,02)

* Se ha adoptado el riesgo de sesgo de la revisión sistemática (utiliza GRADE).

Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Pregunta Nº 6.

Para variables de morbilidad CV, evidencia muy indirecta de: Monami M, Ahren B, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. Diabetes, obesity & metabolism. 2013;15(2):112-20.(4)

Comparación 7: Inhibidores de la DPP-4 vs. placebo o tratamiento activo

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº de pacientes		Magnitud del efecto			
							Grupo Intervención	Grupo control	Relativa (95% CI)	Absoluta por 1000		
Desenlace1: Eventos CV mayores, evidencia indirecta (*)												
70	ECA	No	No	Sí (a)	No	Corta duración No diseño CV	263/24.018 personas-año	232/17.289 personas-año	0,71 (0,59 -0,86)		⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRITICA
Desenlace2: Infarto agudo de miocardio, evidencia indirecta (*)												
62	ECA	No	No	Sí (a)	Sí	Idem	61 eventos	59 eventos	0,64 (0,44 -0,94)		⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRITICA
Desenlace3: Ictus, evidencia indirecta (*)												
63	ECA Obs	No	No	Sí (a)	Sí	Idem	41 eventos	33 eventos	0,77 (0,48 -1,24)		⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRITICA
Desenlace4: Mortalidad CV, evidencia indirecta (*)												
48	ECA	Sí (a)	No	Sí (a)	Sí	Idem	26 eventos	26 eventos	0,67 (0,39 -1,14)		⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRITICA
Desenlace5: Pancreatitis (**)												
4	ECA		NA	No (a)	No	iDPP-4 y GLP-1	1269 casos	1269 casos		2,01(1,37-3,18)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRITICA

(*) Monami, cualquier comparación de DPP-4 vs. Placebo o tratamiento activo.

(**) Singh. JAMA internal medicine. 2013:1-6.

NA = no aplicable

(a) Ensayos no diseñados para medir estos eventos; datos procedentes de recogida de efectos adversos

4.3. Resumen de la evidencia.

Para responder a esta pregunta se han seleccionado varias RS. La RS de Bennett (5)(5), publicada también en un extenso informe de la AHRQ en 2011 (3), compara monoterapia vs. monoterapia para resultados clínicos a largo plazo, resultados intermedios (HbA1c y peso) y efectos secundarios. Para evitar la “contaminación”, no incluye ensayos que comparan estrategias de tratamiento escalonado o los que evalúan control intensivo frente a control habitual. Es la que se ha elegido para el perfil de GRADE por su rigor y por ser la más extensa (140 ECAs y 26 estudios observacionales) y reciente (hasta diciembre del 2010). Hemos encontrado dos RS (6, 7) que evalúan los resultados de morbi-mortalidad con metformina, si bien el ECA que más contribuye a los resultados es el UKPDS 34 (8). Otras dos RS Monami y Karagiannis (4, 9) evalúan la eficacia y seguridad de iDPP-4. En abril de 2013 se ha publicado un RS Cochrane (10) que compara las sulfonilureas en monoterapia frente a otros ADOs e insulina, centrándose sobre todo en resultados de morbi-mortalidad, con resultados similares a los de Bennett (3). En el GRADE-Pro se han incluido los resultados más relevantes a pie de tabla.

Resultados clínicos de mortalidad, complicaciones macrovasculares y microvasculares (ver Anexo II)

En la RS Bennett (3) los ensayos comparan diferentes antidiabéticos orales en monoterapia y en tratamiento combinado.

El ADOPT (11) fue uno de los ECAS incluidos, doble ciego con 4.360 pacientes seguidos durante una media de 4 años, fueron asignados aleatoriamente a recibir metformina, rosiglitazona o gliburida. Evaluó el resultado primario desde el inicio hasta el fracaso de la monoterapia. Informa tasas similares de mortalidad por todas las causas, mortalidad y morbilidad cardiovascular y accidente cerebrovascular en los 3 grupos de estudio.

En los ensayos de corta duración tampoco hubo diferencias, aunque tenían pocos o ningún evento. Los estudios observacionales han tenido resultados conflictivos en comparación con los datos de los ECA, apreciándose que metformina se asocia generalmente con un menor riesgo de mortalidad por todas las causas y mortalidad y morbilidad por enfermedad cardiovascular que las sulfonilureas (3).

Aunque en la RS (6) se incluyeron 2 ECA adicionales de gran tamaño (11, 12) y 39 estudios desde la revisión de 2007, la mayoría son de corta duración (menos de 1 año) y con pocos eventos, por lo que las estimaciones de riesgo son muy imprecisas. La solidez de las pruebas y la calidad de la evidencia fue baja o muy baja, insuficiente para apoyar las conclusiones acerca de la efectividad comparada de los medicamentos para la diabetes para estos resultados.

En el ensayo UKPDS 34 (a) (8), 1.704 pacientes con sobrepeso y diagnóstico reciente de DM2 fueron aleatorizados para recibir tratamiento habitual (dieta fundamentalmente, 411 pacientes) frente a tratamiento intensivo con metformina (342 pacientes), o con clorpropamida, glibenclamida o insulina (951 pacientes). Respecto a la comparación del control intensivo con tratamiento convencional (principalmente dieta) mejoraron los resultados de una variable compuesta de eventos relacionados con la diabetes (RR 0,68, IC 95%: 0,58 a 0,87), muerte relacionada con diabetes (RR 0,58, IC 95%: 0,37 a 0,91) y mortalidad por cualquier causa (RR 0,64, IC 95%: 0,45 a 0,91). También tuvo una significativa reducción del riesgo de infarto de miocardio (RR 0,61, IC 95%: 0,41 a 0,89).

Respecto a la comparación entre terapia intensiva con metformina frente a terapia intensiva con sulfonilurea o insulina, metformina mostró resultados significativamente favorables en las variables de “eventos relacionados con la diabetes”, mortalidad global e ictus. La calidad de la evidencia fue baja por tratarse de un ECA abierto, presentar pocos eventos y evidencia indirecta.

La RS de Bousageon (6) metaanalizó 13 ECAs (9.560 personas con metformina y 3.550 con placebo o tratamiento convencional), para evaluar el efecto de la metformina sobre la morbilidad cardiovascular o la mortalidad en pacientes con DM2, incluyendo datos procedentes de monoterapia, combinaciones y tratamientos intensivos frente a convencional, cuestionando el beneficio de metformina en términos de morbi-mortalidad. La mayoría de los datos proceden del UKPDS 34 (8). La calidad de la evidencia es baja, por los factores citados anteriormente para el UKPDS y por la heterogeneidad y poca comparabilidad de los estudios agregados. En cualquier caso, lo que pone de manifiesto es la baja calidad de la evidencia en términos de morbi-mortalidad, incluso para metformina.

La RS Monami (4) incluye 70 ECAs con 41.959 pacientes para evaluar los efectos cardiovasculares de los iDPP-4 frente a placebo u otros fármacos antidiabéticos, incluida la insulina. Los iDPP-4 apuntan a un posible beneficio a nivel cardiovascular, aunque estos datos requieren confirmación. Se asociaron con un menor riesgo de MACE (mortalidad cardiovascular, IAM no fatal, ACV, síndrome coronario agudo y/o Insuficiencia cardíaca, reportados como eventos adversos graves) variable compuesta como resultado primario, MH-OR 0,71 (0,59 0,86) p<0,001. La calidad de la evidencia es baja ya que los ECAs son de corta duración (seguimiento medio de 44,1 semanas) y fueron diseñados para evaluar la eficacia en el control glucémico, tolerabilidad y seguridad y no resultados clínicos a largo plazo. Hay que esperar los resultados de los ensayos en curso que analizarán como resultado primario eventos cardiovasculares. Hay varios ECA en marcha que evaluarán los efectos cardiovasculares de los análogos de la GLP-1 y de los iDPP-4, cuyos resultados probablemente estarán disponibles en los próximos 5 años: el TECOS

(sitagliptina, 14.000 pacientes, NCT00790205), EXAMINE (alogliptina, 6000 pacientes, NCT00968708), SAVOR (saxagliptina, 165000 pacientes, NCT01107886), EXSCEL (exenatida, 12000 pacientes, NCT0144338), ELIXA (liraglutida, 6000 pacientes, NCT01147250), LEADER (liraglutida, 9000 pacientes, NCT01179048).

De hecho, tras la fecha de cierre de la búsqueda, se han publicado los resultados de un ensayo clínico (SAVOR-TIMI 53), que compara, en pacientes con DM2 y con antecedentes de enfermedad cardiovascular o algo riesgo de padecer eventos cardiovasculares, el efecto de saxagliptina frente a placebo en términos de morbi-mortalidad. Saxagliptina no ha demostrado la superioridad sobre placebo en la reducción de una variable final combinada de muerte cardiovascular, IAM no mortal o ictus isquémico no fatal cuando se añade al tratamiento habitual en los pacientes con DM2. Sin embargo, aumentó la hospitalización por insuficiencia cardiaca. No se observó mayor incidencia de pancreatitis (13).

Por último, la RS de la Cochrane (10) no encuentra diferencias entre las sulfonilureas y metformina, tiazolidindionas, incretinas e insulina en las variables de mortalidad total y cardiovascular y eventos cardiovasculares. Analiza las SU en tres grupos: primera, segunda y tercera generación, pero solo agrega los datos para las de segunda generación, por tanto no es posible estimar los resultados de morbi-mortalidad para glimepirida y para nuevas formulaciones de gliclazida y glipizida (tercera generación). Los autores de la revisión concluyen que la evidencia que sustenta el inicio de sulfonilureas en monoterapia es insuficiente.

Los datos disponibles no apoyan el uso de insulina como tratamiento inicial en pacientes con DM2. El estudio ORIGIN (14), patrocinado por la industria, comparó el inicio del tratamiento con insulina glargina con un objetivo de 5,3 mmol/L vs. tratamiento habitual en 12.537 pacientes con DM2 (88%) o prediabetes (12%) con enfermedad cardiovascular o alto riesgo cardiovascular. A los 6 años de seguimiento medio no se observaron diferencias significativas en las dos variables principales: una compuesta de muerte de causa cardiovascular, infarto no fatal o ictus y otra que añadía a éstas revascularización u hospitalización por insuficiencia cardiaca. La tasa de hipoglucemia severa fue 1,00 vs. 0,31 por 100-personas año. No se observó aumento de riesgo de cáncer con insulina glargina.

Resultados clínicos intermedios (HbA1c y peso) (ver Anexo II)

En la RS Bennett (3, 5) la mayoría de los medicamentos para la diabetes tuvieron una eficacia similar cuando se utilizaron en monoterapia, con una reducción absoluta de HbA1c en torno al 1 % en comparación con los valores iniciales. Metformina en monoterapia fue más eficaz para reducir HbA1c que los iDPP-4.

En la RS Cochrane (7) metformina comprada con placebo no presenta diferencias significativas para el IMC o el peso. En la RS Bennett (3, 5) metformina disminuyó el peso en comparación con tiazolidindionas y sulfonilureas. Las sulfonilureas y las meglitinidas incrementan el peso de forma similar. Con sulfonilureas se observó un menor aumento de peso que con tiazolidindionas. Los participantes incluidos en los estudios (más jóvenes y sanos), así como el tiempo en el que recibieron tratamiento (menos de 2 años) limitan la aplicabilidad a la hora de extrapolar los resultados.

La RS de Karagiannis (9) con 19 ECAs (13.881 adultos con DM2) compara iDPP-4 con metformina y otros fármacos antidiabéticos. Los iDPP-4 en monoterapia en comparación con la metformina, se asociaron con un menor descenso de la HbA1c (%) 0,20 (0,08 a 0,32) (I2 = 60%) y una menor probabilidad de alcanzar el objetivo de HbA1c inferior a 7%, RR 1,18 (1,07 a 1,29, I2 = 34%). El análisis de sensibilidad mostró que la exclusión de los estudios con alto riesgo de sesgo no alteró la estimación del efecto o heterogeneidad. Los iDPP-4 en monoterapia, eran menos eficaces en la disminución de peso corporal que la metformina 1,50kg (0,90 a 2,11; I2=74%).

Resultados sobre seguridad (ver Anexo II)

En la RS Bennett (3) ningún estudio se centró en la seguridad como resultado principal. La hipoglucemia severa no parece ocurrir con más frecuencia al analizar distintos antidiabéticos en monoterapia. Las sulfonilureas aumentan el riesgo de hipoglucemia leve o moderada cuando se comparan en monoterapia con metformina o tiazolidindionas. Las Sulfonilureas en comparación con metformina en monoterapia tuvieron un riesgo 4 veces mayor de hipoglucemia. La RS Hirst (15) señala que no hay evidencia de mayor eficacia con dosis altas de sulfonilureas y además éstas pueden producir hipoglucemias, por lo que puede ser preferible en muchos casos utilizar dosis más bajas. En la RS Karagiannis (9) los iDPP-4 al compararlos con metformina no presentan diferencias en la tasa de hipoglucemias, RR: 0,53 (0,28 a 1,01).

Las tiazolidindionas aumentan el riesgo de insuficiencia cardiaca congestiva en comparación con las sulfonilureas, con una calidad moderada, aunque no alcanza significación estadística (odds-ratio 1,68 [IC, 0,99 a 2,85]) (3). Se asociaron con un mayor riesgo de fracturas óseas en comparación con metformina. La incidencia de efectos adversos gastrointestinales fue mayor para la metformina que las tiazolidinedionas y fue similar entre las tiazolidindionas y sulfonilureas. La corta duración de los estudios (menos de 2 años) y la exclusión de los participantes con comorbilidad limita la aplicabilidad de los resultados con respecto a la insuficiencia cardíaca congestiva y las fracturas, resultados que están probablemente relacionados con la duración de la exposición. Además se ha descrito un pequeño aumento de riesgo de cáncer de vejiga con el uso de la pioglitazona (16).

Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Pregunta Nº 6.

El riesgo de acidosis láctica entre las personas que toman metformina no fue mayor al compararlo con las que toman sulfonilureas con pruebas de moderada calidad (3). La RS Cochrane (17) incluye 347 ensayos y estudios de cohortes. No se encontró ningún caso de la acidosis láctica. Por inferencia estadística, el límite estimado de incidencia real fue de 4,3 con metformina y 5,4 casos con otros tratamientos por 100.000 años-paciente. Se sugiere que la aparición de acidosis láctica es muy rara y la incidencia no difiere en aquellos tratados con metformina frente a otros antidiabéticos orales.

La FDA (18) completó una revisión de 88 casos de pancreatitis aguda en pacientes tratados con sitagliptina o sitagliptina / metformina (2006 -2009). Encontró que 19 de los 88 casos (21%) de pancreatitis ocurrieron dentro de los 30 días siguientes al inicio sitagliptina o sitagliptina / metformina. Por otra parte, 47 de los 88 casos (53%), se resolvieron cuando la sitagliptina se suspendió. Señalar que 45 casos (51%) se asocian con al menos otro factor de riesgo para el desarrollo de la pancreatitis. Cree que puede haber una asociación entre estos eventos sobre la base de la relación temporal de iniciar sitagliptina o sitagliptina / metformina y el desarrollo de pancreatitis aguda.

Un estudio poblacional de casos y controles (19) con adultos con DM2 (2005-2008) en EEUU analiza si los i-DPP-4 y análogos de GLP-1 están asociados con un mayor riesgo de pancreatitis aguda. Se identificaron 1269 casos hospitalizados por pancreatitis aguda y 1269 sujetos control con una edad media de 52 años (57.45% hombres). Después de ajustar por factores de confusión disponibles y uso de metformina, el tratamiento actual (últimos 30 días) con GLP-1 (odds ratio ajustado, 2,24 [IC 95%, 1.36-3.68]) y el uso reciente entre 2 años y 30 últimos días (odds ratio ajustado 2,01 [1,37-3,18]) se asoció con un aumento significativo de la pancreatitis aguda en relación a los que no tomaban tratamientos con incretinas, concluyendo que el tratamiento con sitagliptina y exenatida se asoció con mayores probabilidades de hospitalización para la pancreatitis aguda.

Aunque de momento no hay cambios en las recomendaciones sobre el uso de estas medicinas, la FDA y EMA están investigando los resultados de un grupo de investigadores independientes que sugieren un mayor riesgo de pancreatitis y cambios celulares precancerosos en pacientes con DM2 tratados con terapias basadas en GLP-1 (agonistas de GLP-1 e iDPP-4).

5. De la Evidencia a la Recomendación (tabla de EtR)

Pregunta Nº 14: ¿Cual es el tratamiento inicial del paciente diabético tipo 2 que no alcanza criterios de control glucemico/glicada adecuado?

Población: Pacientes con DM 2
Intervención: MET, SU, Meg, TZD, iDPP-4
Comparación: Placebo, MET, SU.
Perspectiva: Sistema Sanitario

- C1: Metformina vs. Sulfonilurea
- C2: Metformina vs. Tiazolidindionas
- C3: Metformina vs. Meglitinida
- C 4: Metformina vs. Inhibidores de la DPP-4
- C5: Sulfonilureas vs. Meglitinidas
- C6: Tiazolidindionas vs. Sulfonilureas
- C7: Inhibidores de la DPP-4 vs. placebo o tratamiento activo

Calidad	Criterios	Juicio	Detalles del juicio								Evidencia disponible	Información adicional																																																																																								
CALIDAD	¿Cuál es la calidad global de la evidencia?	C1 Moderada	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces:</th> <th>C1</th> <th>C2</th> <th>C3</th> <th>C4</th> <th>C5</th> <th>C6</th> <th>C7</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1. Mortalidad</td> <td>B</td> <td>B</td> <td>B</td> <td>B</td> <td></td> <td></td> <td>B</td> </tr> <tr> <td>2. Mortalidad CV</td> <td>B</td> <td>B</td> <td>B</td> <td>B</td> <td></td> <td></td> <td>B</td> </tr> <tr> <td>3. Morbilidad CV</td> <td>B</td> <td>B</td> <td>B</td> <td>B</td> <td></td> <td></td> <td>B</td> </tr> <tr> <td>4. Nefropatía</td> <td></td> <td>B</td> <td>Mo</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>B</td> </tr> <tr> <td>5. HbA1c (%)</td> <td>A</td> <td>A</td> <td>Mo</td> <td>B</td> <td>Mo</td> <td>A</td> <td>Mo</td> </tr> <tr> <td>6. Peso (Kg.)</td> <td>A</td> <td>A</td> <td>A</td> <td>B</td> <td>Mo</td> <td>A</td> <td>B</td> </tr> <tr> <td>7. Hipoglucemia</td> <td>A</td> <td>A</td> <td>Mo</td> <td>Mo</td> <td>A</td> <td>B</td> <td>A</td> </tr> <tr> <td>8. Insuficiencia cardiaca</td> <td></td> <td>Mo</td> <td>Mo</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>Mo</td> </tr> <tr> <td>9. Fracturas</td> <td></td> <td></td> <td>A</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>A</td> </tr> <tr> <td>10. EA Gastrointestinales</td> <td>A</td> <td>Mo</td> <td></td> <td>B</td> <td>Mo</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>								Desenlaces:	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	1. Mortalidad	B	B	B	B			B	2. Mortalidad CV	B	B	B	B			B	3. Morbilidad CV	B	B	B	B			B	4. Nefropatía		B	Mo				B	5. HbA1c (%)	A	A	Mo	B	Mo	A	Mo	6. Peso (Kg.)	A	A	A	B	Mo	A	B	7. Hipoglucemia	A	A	Mo	Mo	A	B	A	8. Insuficiencia cardiaca		Mo	Mo				Mo	9. Fracturas			A				A	10. EA Gastrointestinales	A	Mo		B	Mo			Evidencia disponible	Baja para variables de morbimortalidad. Moderada/Alta para variables intermedias. Para la comparación METvs placebo las variables morbimortalidad se basan en resultados de UKPDS (34a)
		Desenlaces:									C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7																																																																																			
		1. Mortalidad	B	B	B	B			B																																																																																											
		2. Mortalidad CV	B	B	B	B			B																																																																																											
		3. Morbilidad CV	B	B	B	B			B																																																																																											
		4. Nefropatía		B	Mo				B																																																																																											
		5. HbA1c (%)	A	A	Mo	B	Mo	A	Mo																																																																																											
		6. Peso (Kg.)	A	A	A	B	Mo	A	B																																																																																											
		7. Hipoglucemia	A	A	Mo	Mo	A	B	A																																																																																											
		8. Insuficiencia cardiaca		Mo	Mo				Mo																																																																																											
		9. Fracturas			A				A																																																																																											
10. EA Gastrointestinales	A	Mo		B	Mo																																																																																															
C2 Moderada																																																																																																				
C3 Baja																																																																																																				
C4 Baja																																																																																																				
C5 Baja																																																																																																				
C6 Baja																																																																																																				
C7 Baja																																																																																																				
A: Alta, Mo: Moderada, B: Baja, MB: Muy Baja																																																																																																				

Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Pregunta Nº 6.

<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">BENEFICIOS Y RIESGOS</p>	<p>¿Cuál es el balance entre beneficios y riesgos/inconvenientes?</p> <table border="1"> <tr><td>C1</td><td>B>R</td></tr> <tr><td>C2</td><td>B>R</td></tr> <tr><td>C3</td><td>B>R</td></tr> <tr><td>C4</td><td>B>R</td></tr> <tr><td>C5</td><td>B>R</td></tr> <tr><td>C6</td><td>B>R</td></tr> <tr><td>C7</td><td>B<R</td></tr> </table> <p>B>R: Los beneficios superan ligeramente los riesgos/inconvenientes</p> <p>B<R: Los riesgos/inconvenientes superan ligeramente los beneficios</p>	C1	B>R	C2	B>R	C3	B>R	C4	B>R	C5	B>R	C6	B>R	C7	B<R	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces:</th> <th>C1</th> <th>C2</th> <th>C3</th> <th>C4</th> <th>C5</th> <th>C6</th> <th>C7</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1. Mortalidad</td><td>P-B</td><td>SE</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>2. Mortalidad CV</td><td></td><td>SE</td><td>SE</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>3. Morbilidad CV</td><td>P-B</td><td>SE</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>4. Nefropatía</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>5. HbA1c (%)</td><td>B-I/M</td><td>SE</td><td>SE</td><td>B-I/M</td><td>P-B</td><td>P-B</td><td>SE</td></tr> <tr><td>6. Peso (Kg.)</td><td>P-B</td><td>P-B</td><td>P-B</td><td></td><td>P-B</td><td>SE</td><td>P-R</td></tr> <tr><td>7. Hipoglucemia</td><td></td><td>B-I/M</td><td>SE</td><td>P-B</td><td>SE</td><td>P-R</td><td>B-I/M</td></tr> <tr><td>8. Insuficiencia cardíaca</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>R-I/M</td></tr> <tr><td>9. Fracturas</td><td></td><td></td><td>B-I/M</td><td></td><td></td><td></td><td>R-I/M</td></tr> <tr><td>10. EA Gastrointestinales</td><td>P-R</td><td>P-R</td><td>P-R</td><td>P-R</td><td>P-R</td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table> <p>B-I/M: Beneficio importante/Modesto; P-B: Poco beneficioso; SE: Sin efecto; P-R: Pocos riesgos/inconvenientes; R-I/M: Riesgos/inconvenientes importantes/Modestos</p>	Desenlaces:	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	1. Mortalidad	P-B	SE						2. Mortalidad CV		SE	SE					3. Morbilidad CV	P-B	SE						4. Nefropatía								5. HbA1c (%)	B-I/M	SE	SE	B-I/M	P-B	P-B	SE	6. Peso (Kg.)	P-B	P-B	P-B		P-B	SE	P-R	7. Hipoglucemia		B-I/M	SE	P-B	SE	P-R	B-I/M	8. Insuficiencia cardíaca							R-I/M	9. Fracturas			B-I/M				R-I/M	10. EA Gastrointestinales	P-R	P-R	P-R	P-R	P-R				<p>Se necesita más investigación para emitir un juicio sobre la mortalidad y otras variables críticas. Actitud prudente con respecto a efectos adversos como Insuficiencia cardíaca y pancreatitis.</p>
C1	B>R																																																																																																									
C2	B>R																																																																																																									
C3	B>R																																																																																																									
C4	B>R																																																																																																									
C5	B>R																																																																																																									
C6	B>R																																																																																																									
C7	B<R																																																																																																									
Desenlaces:	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7																																																																																																			
1. Mortalidad	P-B	SE																																																																																																								
2. Mortalidad CV		SE	SE																																																																																																							
3. Morbilidad CV	P-B	SE																																																																																																								
4. Nefropatía																																																																																																										
5. HbA1c (%)	B-I/M	SE	SE	B-I/M	P-B	P-B	SE																																																																																																			
6. Peso (Kg.)	P-B	P-B	P-B		P-B	SE	P-R																																																																																																			
7. Hipoglucemia		B-I/M	SE	P-B	SE	P-R	B-I/M																																																																																																			
8. Insuficiencia cardíaca							R-I/M																																																																																																			
9. Fracturas			B-I/M				R-I/M																																																																																																			
10. EA Gastrointestinales	P-R	P-R	P-R	P-R	P-R																																																																																																					
<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">VARIABILIDAD OPINIÓN DE PACIENTES</p>	<p>¿Qué opinan los pacientes y cuál es nuestro grado de certidumbre al respecto?</p> <p>Probable incertidumbre y variabilidad en la opinión sobre los desenlaces.</p>	<p>Confianza alta en la estimación de la opinión sobre los desenlaces por los pacientes</p> <p>Opiniones probablemente similares</p>	<p>Incierto</p> <p>Incierto</p>	<p>No se dispone de evidencia directa</p> <p>Es probable que los efectos secundarios como la hipoglucemia y los efectos gastrointestinales tengan distinta tolerancia entre pacientes. El peso así mismo puede tener consideraciones distintas entre pacientes.</p>																																																																																																						

<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">RECURSOS</p> <p>¿El coste incremental (o la utilización de recursos) es pequeño en relación a los beneficios?</p>	<p>Los costes son bajos en relación a los beneficios.</p>	<p>Los costes de la intervención son bajos</p> <p>Los beneficios son importantes</p>	<p>De acuerdo</p> <p>Parcialmente de acuerdo</p>	<p>Ver Anexo III En ausencia de datos sobre la morbi-mortalidad, la diferencia de costes entre metformina y sulfonilureas en comparación con las demás opciones son extremadamente grandes y, desde el punto de vista del sistema sanitario, probablemente son claves para las recomendaciones.</p>
---	---	--	--	---

Balance de las consecuencias:	
C1: Metformina vs. Sulfonilurea	El balance entre las consecuencias deseadas y no deseadas es incierto*.
C2: Metformina vs. Tiazolidindionas	El balance entre las consecuencias deseadas y no deseadas es incierto*.
C3: Metformina vs. Meglitinida	El balance entre las consecuencias deseadas y no deseadas es incierto*.
C 4: Metformina vs. Inhibidores de la DPP-4	El balance entre las consecuencias deseadas y no deseadas es incierto*.
C5: Sulfonilureas vs. Meglitinidas	El balance entre las consecuencias deseadas y no deseadas es incierto*.
C6: Tiazolidindionas vs. Sulfonilureas	El balance entre las consecuencias deseadas y no deseadas es incierto*.
C7: Inhibidores de la DPP-4 vs. placebo o tratamiento activo	Las consecuencias no deseadas probablemente superan las consecuencias deseadas.

**En esta situación, se podría no realizar recomendaciones o se podría hacerlo en el contexto de investigación.*

Recomendación:	
C1: Metformina vs. Sulfonilurea	Se sugiere considerar la opción.
C2: Metformina vs. Tiazolidindionas	Se sugiere considerar la opción.
C3: Metformina vs. Meglitinida	Se sugiere considerar la opción.
C 4: Metformina vs. Inhibidores de la DPP-4	Se sugiere considerar la opción.
C5: Sulfonilureas vs. Meglitinidas	Se sugiere considerar la opción.
C6: Tiazolidindionas vs. Sulfonilureas	Se sugiere considerar la opción.
C7: Inhibidores de la DPP-4 vs. placebo o tratamiento activo	Se sugiere no considerar la opción.

Redacción de la recomendación:

Se recomienda iniciar un tratamiento con fármacos si tras 3-6 meses de tratamiento con dieta y ejercicio no se consiguen cifras objetivo. Los tratamientos hipoglucemiantes deben prescribirse con un periodo de prueba y supervisar su respuesta, usando como medida la HbA1c.

Se recomienda metformina como primera opción de tratamiento oral para pacientes con DM2. Se sugiere utilizar una sulfonilurea en pacientes que tienen intolerancia o contraindicación a metformina.

Repaglinida puede ser una alternativa a las sulfonilureas en pacientes con comidas irregulares u omitidas, y en insuficiencia renal.

No se recomienda el uso de pioglitazona ni de los i-DPP-4 como tratamiento inicial de la DM2.

Los análogos de la GLP-1 no están autorizados para su uso en monoterapia.

Razonamiento/Justificación de la recomendación: La calidad de la evidencia es baja para variables críticas (mortalidad y morbilidad). Las recomendaciones se basan en comparaciones de variables intermedias (HbA1c, peso o hipoglucemias). La incertidumbre acerca de la seguridad a largo plazo de los nuevos fármacos y su coste (mucho más elevado) hace aconsejable una actitud de prudencia.

Consideraciones para la implementación:

Aunque, según la ficha técnica, el uso de metformina está contraindicado en pacientes con filtrado glomerular menor de 60 ml/min, su uso parece seguro en pacientes con filtrado glomerular entre 30-60 ml/min, aunque entre 30 y 45 ml/min se recomienda reducir la dosis.

Los profesionales sanitarios deberán informar a los pacientes, al iniciar un tratamiento con secretagogos (sulfonilureas y glinidas) acerca de la prevención, reconocimiento y tratamiento de la hipoglucemia inducida por estos medicamentos.

Gliclazida y glimepirida tienen menor riesgo de hipoglucemias graves y son de toma única diaria, por lo que son una elección adecuada en ancianos o para facilitar el cumplimiento. Glibenclamida tiene un riesgo de hipoglucemia aumentado. En insuficiencia renal leve-moderada (FG 45-60 ml/min) usar preferentemente gliclazida, gliquidona o (ajustando la dosis) glipizida; no utilizar glibenclamida.

En pacientes sintomáticos con hiperglucemia severa está indicado el uso temporal de insulina para corregir la hiperglucemia.

Factibilidad: Es factible en nuestro medio. La presión de la industria farmacéutica puede ser una barrera a la hora de seleccionar alternativas a metformina.

Evaluación y prioridades de investigación: Es necesario contar con ensayos clínicos con resultados de morbi-mortalidad que añadan evidencia de mayor calidad. Se requieren datos de seguridad a largo plazo para los nuevos fármacos.

Anexo I. Estrategia de Búsqueda.

Bases de datos	Estrategia de búsqueda	Fechas
Medline (Ovid)	<ol style="list-style-type: none"> 1 hypoglycemic agents.mp. or exp Hypoglycemic Agents/ 2 metformin.mp. or exp Metformin/ 3 exp Sulfonylurea Compounds/ 4 sulfonylurea*.mp. 5 (glibenclamid* or glybenclamid* or glimepirid* or glicazid*).mp. 6 glyburide.mp. or exp Glyburide/ 7 or/3-6 8 (nateglinide or repaglinide or metiglinide* or glinide*).mp 9 exp "Dipeptidyl-Peptidases and Tripeptidyl-Peptidases"/ 10 (dipeptidyl?peptidase or (dipeptidyl adj2 peptidase)).mp 11 (sitagliptin* or vildagliptin* or alogliptin* or saxagliptin* or gliptin*).mp 12 or/9-11 13 exp Glucagon-Like Peptide 1/ 14 (exenatid* or liraglutid* or lixisenatid*).mp 15 13 or 14 16 exp Insulin/ 17 insulin*.mp. 18 (aspart or glargin* or lantus or detemir or lispro or lyspro or glulisin* or apidra or (insulin adj2 nph)).mp 19 or/16-18 20 exp Diabetes Mellitus, Type 2/ 21 (diabetes adj3 "2").mp 22 20 or 21 23 1 or 2 or 7 or 8 or 12 or 15 or 19 24 22 and 23 25 limit 24 to "therapy (maximizes specificity)" <p>Para la búsqueda de ECA o RS con resultados de morbilidad:</p> <ol style="list-style-type: none"> 26. exp Cardiovascular Diseases/ or exp Cerebrovascular Disorders// 27 exp Kidney Diseases/ 28 26 or 27 29 limit 24 to "therapy (best balance of sensitivity and specificity)" 30 28 and 29 	2009-abril 2013
Embase (Ovid)	Idéntica	
Cochrane (Willey)	Adaptada	

Anexo II. Evaluación Evidence Updates.

Referencia en la Actualización	Identificada en Evidence Updates
Bennet 2011	No
Monami 2012	Si

Anexo III. Forest Plot.

Referencia: Bennet WL, Maruthur NM, Singh S, Segal JB, Wilson LM, Chatterjee R, Marinopoulos SS, Pahan MA, Ranasinghe P, Block L, Nicholson WK, Hutfless S, Bass EB, Bolen S Comparative Effectiveness and Safety of Medications for Type 2 Diabetes: Na Update Including New Drugs and 2-Drug Combinations. Ann Intern Med. 2011;154:602-613

Tabla 1. Fuerza de la evidencia sobre resultados clínicos a largo plazo al comparar en monoterapia los medicamentos para la diabetes

Resultado	Calidad de la evidencia	Conclusiones
Mortalidad por todas las causas	Baja	Ligeramente inferior con MET que con SU en estudios observacionales, pero con diferencias entre estudios. Riesgo de sesgo moderado (Bennet 2011). UKPDS 34 (a): el tratamiento intensivo con MET presenta menor mortalidad, pero pocos eventos y evidencia indirecta. Otras comparaciones: ECA de corta duración y pocos eventos.
Mortalidad cardiovascular	Baja	Ligeramente inferior con MET que con SU, pero datos imprecisos y riesgo moderado de sesgo.
	Baja	Riesgo de mortalidad cardiovascular similar con MET y con TDZ en monoterapia, datos imprecisos, inconsistentes, riesgo moderado de sesgo.
Enfermedad cardiovascular	Baja	UKPDS: menor incidencia de infarto con el tratamiento intensivo con MET, pocos eventos, evidencia indirecta. MET vs. SU: a favor de MET en estudios observacionales.
	Baja	DPP-4 vs. Placebo o cualquier MT: menor riesgo de eventos cardiovasculares mayores (MACE), evidencia indirecta, duración limitada. (Monami 2013)
Nefropatía, neuropatía y retinopatía	Baja	Para la mayoría de las comparaciones: estudios con alto riesgo de sesgo, datos no concluyentes.

Met= Metformina SU= Sulfonilurea TZD= tiazolidinedionas DPP-4 = inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4

Tabla 2 Diferencias de los datos agrupados del valor de HbA1c (%) entre tratamientos, con monoterapia

Comparación tto1 contra tto 2	Estudios y Participantes	Mediana del cambio del valor basal de la HbA1 con el tto 2,%	Diferencia media de la HbA1c (IC del 95%),%	Calidad de la evidencia
Met vs. SU	17 (6936)	-1.2	0.07 (-0.12 to 0.26)	Alta Alta Moderada Moderada Moderada
SU vs. Meg	7 (1543)	-0.2	0.07 (-0.15 to 0.29)	
Met vs. TZD	14 (5592)	-1	-0.07 (-0.18 to 0.04)	
TZD vs. SU	13 (5578)	-0.9	-0.10 (-0.22 to 0.01)	
Met vs. DPP-4	3 (1908)	-0.7	-0.37 (-0.54 to -0.20)	

Favorece al tratamiento 1 Favorece al tratamiento 2

Diferencias de los datos agrupados entre tratamientos del valor HbA1c, %

Met= Metformina SU= Sulfonilurea Meg= Meglitinidas TZD= tiazolidindionas DPP-4 = inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4

Tabla 3 Diferencias de los datos agrupados de peso (kg.) entre tratamientos, con monoterapia				
Comparación tto1 contra tto 2	Estudios y Participantes	Mediana del cambio del valor basal del peso con el tto 2,Kg	Diferencia media del peso (IC del 95%),kg	Calidad de la evidencia
TZD vs. SU	5 (6226)	1.9	1.2 (0.6 to 1.9)	Baja
SU vs. Meg	6 (1326)	-0.1	0.0 (-1.0 to 1.0)	Alta
Met vs. DPP-4	3 (1908)	-0.6	-1.4 (-1.8 to -1.0)	Moderada
Met vs. TZD	8 (5239)	-0.5	-2.6 (-4.1 to -1.2)	Alta
Met vs. SU	12 (5067)	1.6	-2.7 (-3.5 to -1.9)	Alta

Favorece al tratamiento 1 Favorece al tratamiento 2

Diferencias de los datos agrupados de peso entre tratamientos, Kg

Met= Metformina SU= Sulfonilurea Meg= Meglitinidas TZD= tiazolidindionas DPP-4 = inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4

Tabla 4 Probabilidades de los datos agrupados de hipoglucemia leve o moderada entre tratamientos, con monoterapia						
Comparación tto 1 contra tto 2	Tratamiento 1		Tratamiento 2		Odds Ratio (IC del 95%)	Calidad de la Evidencia
	Casos	Personas	Casos	Personas		
SU vs. Meg	61	521	89	866	0.80 (0.50 to 1.10)	Baja
Met vs. Meg	25	458	53	456	3.00 (1.80 to 5.20)	Moderada
TZD vs. SU	42	1004	142	1070	3.90 (3.00 to 4.90)	Alta
Met vs. SU	56	1631	238	1650	4.60 (3.20 to 6.50)	Alta

Favorece al tratamiento 2 Favorece al tratamiento 1

Odds-Ratio (IC 95%) de los datos agrupados de hipoglucemia leve o moderada

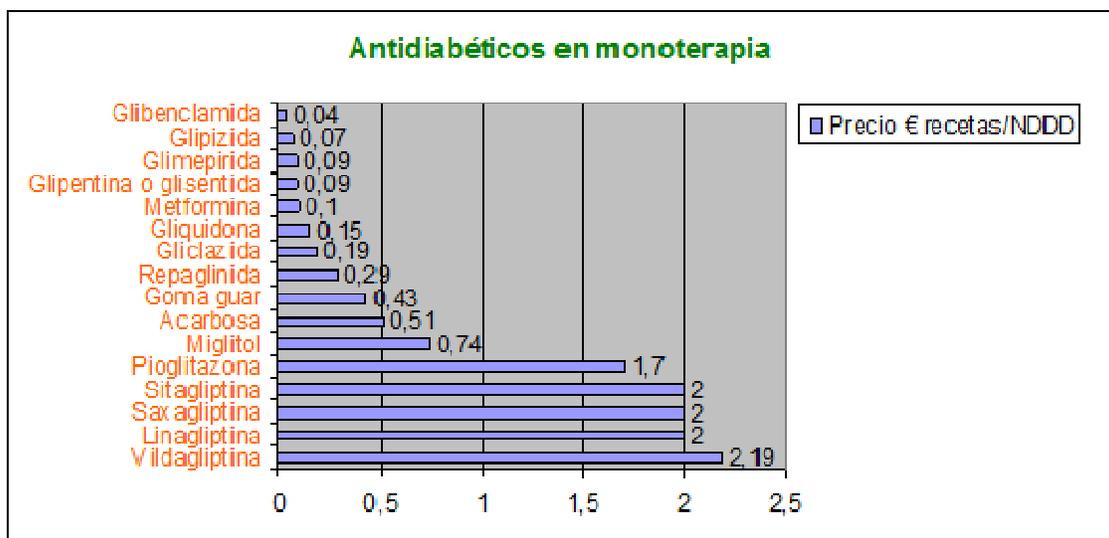
Met= Metformina SU= Sulfonilurea Meg= Meglitinidas TZD= tiazolidindionas DPP-4 = inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4

Tabla 5 Insuficiencia cardiaca congestiva, fracturas, Acidosis Láctica , Pancreatitis y efectos adversos gastrointestinales al comparar en monoterapia los medicamentos para la diabetes				
Comparación	Tipo y Nº estudios	Nº Participantes	Estimación de los resultados	Calidad de la evidencia Conclusión
Insuficiencia cardiaca (bennet 2011)				
TZD vs. SU	4 ECA	6.727	OR 1,68 (0,99-2,85)	Moderada, en contra de TZD
Fracturas				
Met vs. TZD	2 ECA	4.750	HR: 0,55 (0,36-0,85) para mujeres (met vs. rosi)	Alta, favorece a met

Acidosis láctica (salpenter 2010)				
Metformina	347(209 ECA 138 cohortes)	70.490 paciente/año met 55.451 paciente/año no met	Cero casos. Límite estimado 4.3 con met vs 5.4 no met casos por 100.000 paciente/año	Parece que no difiere met vs otros ADOs
Pancreatitis (singh 2013)				
Sitagliptina y exenatida	Caso-control (EEUU)	1269 casos 1269 control	OR (2,01 [1,37-3,18])	Precaución
Efectos adversos GI (bennet 2011)				
Met vs. SU	11 ECA	5745	Diarrea; MET: 2,4%-50%; SU: 0%-13%	Moderada, favorece a SU
Met vs. DPP-4	2 ECA	1028	MET: 21-31%; DPP-4: 12-20%	Favorece a DPP-4
Met= Metformina SU= Sulfonilurea TZD= tiazolidinedionas DPP-4 = inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 ADOs= antidiabéticos orales GI= gastrointestinales				

Anexo IV. Costes.

Antidiabéticos en monoterapia. Datos comparativos.	Principio activo	Precio € recetas/NDDD
Sulfonilureas	Glibenclamida	0,04
	Gliclazida	0,19
	Glipentina o glisentida	0,09
	Glipizida	0,07
	Gliquidona	0,15
	Glimepirida	0,09
Secretagogos de acción rápida	Repaglinida	0,29
	Goma guar	0,43
Inhibidores alfa-glucosidasa	Acarbosa	0,51
	Miglitol	0,74
Biguanidas	Metformina	0,10
Glitazonas	Pioglitazona	1,70
Incretinas	Linagliptina	2
	Saxagliptina	2
	Sitagliptina	2
	Vildagliptina	2,19



Para hacer el cálculo comparativo de los antidiabéticos orales, se han tenido en cuenta los datos de consumo para el año 2012. Se hace el cálculo del precio por receta/NDDD para cada antidiabético oral con un informe de BO que se diseña.

Anexo V. Bibliografía.

1. Grupo de trabajo para la elaboración de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2008. Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBA, No 2006/08.
2. Agencia Europea del Medicamento. EMA (<http://bit.ly/Rosi2011>).
3. Bennett WL, Wilson LM, Bolen S, Maruthur N, Singh S, Chatterjee R, et al. Oral Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes: An Update AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. 2011.
4. Monami M, Ahren B, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2013;15(2):112-20. Epub 2012/08/29.
5. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, Segal JB, Wilson LM, Chatterjee R, et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Annals of internal medicine*. 2011;154(9):602-13. Epub 2011/03/16.
6. Bousageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T, Kellou N, Cucherat M, Boissel JP, et al. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS medicine*. 2012;9(4):e1001204. Epub 2012/04/18.
7. Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A, Ausejo M, Roque M, Moher D. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(3):CD002966. Epub 2005/07/22.
8. 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(9131):854-65. Epub 1998/09/22.
9. Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, Matthews DR, Tsapas A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;344:e1369. Epub 2012/03/14.
10. Hemmingsen B, Schroll JB, Lund SS, Wetterslev J, Gluud C, Vaag A, et al. Sulphonylurea monotherapy for patients with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;4:CD009008. Epub 2013/05/02.
11. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *The New England journal of medicine*. 2006;355(23):2427-43. Epub 2006/12/06.
12. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet*. 2009;373(9681):2125-35. Epub 2009/06/09.
13. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *The New England journal of medicine*. 2013. Epub 2013/09/03.
14. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Diaz R, Jung H, Maggioni AP, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *The New England journal of medicine*. 2012;367(4):319-28. Epub 2012/06/13.
15. Hirst JA, Farmer AJ, Dyar A, Lung TW, Stevens RJ. Estimating the effect of sulfonylurea on HbA1c in diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2013;56(5):973-84. Epub 2013/03/16.
16. Colmers IN, Bowker SL, Majumdar SR, Johnson JA. Use of thiazolidinediones and the risk of bladder cancer among people with type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2012;184(12):E675-83. Epub 2012/07/05.
17. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(4):CD002967. Epub 2010/04/16.
18. U.S. Food and Drug Administration. Information for Health Care Professionals - Acute Pancreatitis and Sitagliptin (marketed as Januvia or Janumet) [09-25-2009]. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm183764.htm>.
19. Singh S, Chang HY, Richards TM, Weiner JP, Clark JM, Segal JB. Glucagonlike Peptide 1-Based Therapies and Risk of Hospitalization for Acute Pancreatitis in Type 2 Diabetes Mellitus: A Population-Based Matched Case-Control Study. *JAMA internal medicine*. 2013;1-6. Epub 2013/02/27.