

## PREGUNTA CLÍNICA Nº 11

### ¿CUANDO SE INICIA EL TRATAMIENTO CON INSULINA, ¿SE DEBE CONTINUAR EL TRATAMIENTO CON ANTIDIABÉTICOS ORALES?

Fecha de edición: Septiembre 2013

## RESUMEN

### 1. Introducción.

En la guía sobre DM2 del Ministerio se proponía mantener la terapia con metformina y/o sulfonilureas, cuando se inicia el tratamiento con insulina, debiendo revisar la necesidad de continuar con una sulfonilurea o de disminuir su dosis si hubiera riesgo de hipoglucemias. Desde entonces otros fármacos como la pioglitazona y los iDPP-4 asociados a insulina, han publicado datos sobre eficacia y seguridad que conviene volver a evaluar.

### 2. Resumen respuesta en GPCs base.

Las guías SIGN (1) y NICE (2) son consistentes al realizar recomendaciones fuertes a favor de continuar con el tratamiento oral de metformina y sulfonilurea cuando se inicia el tratamiento con insulina. La guía NICE además recomienda asociar pioglitazona con insulina, si previamente se está usando y ha sido muy eficaz para disminuir la glucemia.

### 3. Resumen de la evidencia.

Hay una RS para insulina con metformina (3) y otra para pioglitazona con insulina (4). Para la asociación sulfonilurea con insulina se han utilizado 2 revisiones más generales (5, 6) y ECAs individuales. Para la asociación de iDPP-4 con insulina se han utilizado 5 ECAs (7-11), así como una revisión narrativa (5) que analiza ventajas e inconvenientes de las distintas asociaciones para resultados de eficacia, seguridad y coste. Tras la fecha de cierre de la búsqueda, el CADTH ha actualizado las recomendaciones para el uso de la biterapia y la triterapia y ha incluido también como nueva pregunta la asociación de la terapia con incretinas (i-DPP-4 y análogos de la GLP-1) (12, 13). No obstante, respecto a los i-DPP-4, los 5 ECA que incluye la revisión son idénticos a los que habíamos seleccionado en nuestra revisión.

Fecha de cierre de la búsqueda bibliográfica: abril 2013

#### Resultados clínicos de mortalidad y complicaciones macro y microvasculares

La calidad de la evidencia para estas variables es baja o muy baja.

Según la RS (3) la metformina más insulina no afecta a la mortalidad total o cardiovascular. En el ensayo HOME (9), se redujo el riesgo de eventos macrovasculares, HR 0,60 (IC95%: 0,40-0,92), aunque el efecto desaparecía después de ajustar por cambio de peso corporal, por lo que estos resultados deben interpretarse con cautela.

No se dispone de ECAs que comparen la asociación de SU y de iDPP-4 con insulina vs. insulina con resultados de morbi-mortalidad. La RS (6) que compara pioglitazona más insulina tampoco aporta datos suficientes.

#### Resultados clínicos intermedios (HbA1c, peso y unidades de insulina)

La calidad de la evidencia para estas variables es moderada.

La metformina con insulina disminuye la HbA1c, el peso y la dosis de insulina (3) manteniéndose estos efectos a los 4,3 años de tratamiento (9).

En un ECA (10) al comparar continuar vs. suspender los secretagogos de insulina (94,3% sulfonilureas), la reducción media de HbA1c no fue significativa, disminuyó la dosis diaria de insulina y aumentó el peso corporal. Otras dos RS (5, 6) también han observado disminución de la dosis diaria de insulina en el grupo de sulfonilureas con insulina.

La pioglitazona más insulina produce una reducción media de HbA1c de -0,58%, aumenta el peso corporal, pero con efectos variables (diferencia de medias 2,91 kg, entre -3,50 a +3,85 kg) y requerían menos unidades de insulina al día (-12 U/día) (4). Los iDPP-4 con insulina vs. insulina consiguen disminuir la HbA1c entre -0,3 a -0,71% (según fármaco y dosis), no observándose cambios significativos en el peso (7-11).

### Resultados sobre seguridad

La calidad de la evidencia para estas variables en general es moderada excepto para los iDPP-4 y su asociación con la pancreatitis, que es baja.

La metformina con insulina aumentó ligeramente el riesgo la hipoglucemia severa en el modelo de efectos fijos (no en el modelo de efectos aleatorios). En el ensayo HOME (9), tras 4,3 años de tratamiento con insulina+metformina, no se apreciaron diferencias significativas en las hipoglucemias (0,3 hipoglucemias severa por persona y año). Esta asociación no produce cambios en la frecuencia de hipoglucemia leve (3).

La hipoglucemia tiende a ser la principal complicación cuando se utilizan sulfonilureas con insulina (5, 10), aunque depende de la pauta de insulina utilizada que varía mucho en los estudios. Al comparar insulina vs. insulina con MET± SU, parece que esta asociación presenta un riesgo menor de hipoglucemia (6). Los datos no apoyan la asociación de sulfonilurea con insulina en bolus por ausencia de eficacia, aumento de peso y mayor riesgo de hipoglucemia (5).

Los episodios hipoglucémicos aumentaron en el grupo de pioglitazona con insulina, así como edema periférico leve a moderado (4). Con pioglitazona aumenta el riesgo de fracturas en mujeres (14) y un pequeño aumento en el riesgo de padecer un cáncer de vejiga (15).

Los inhibidores de la DPP-4 (Z, 8, 11) con insulina vs. insulina tuvieron más hipoglucemia, en general leve, excepto vildagliptina (16) que presentaba menos hipoglucemia. La FDA (17) y EMA (18) están investigando la posibilidad de un riesgo aumentado de pancreatitis y cambios celulares precancerosos en pacientes con DM2 tratados con incretinas (iDPP-4, GLP-1). Están en marcha ECA sobre los efectos cardiovasculares de los iDPP4. Las conclusiones a las que llega el CADTH son similares a las nuestras; argumenta que no hay evidencia suficiente para evaluar la efectividad clínica de añadir un i-DPP-4 a insulina, y que los costes añadidos son importantes. Considera además que posiblemente los pacientes requerirán una intensificación de la dosis de insulina, a pesar del tratamiento con el i-DPP-4, por lo que la relación beneficio-coste es incierta (12, 13).

## 4. De la evidencia a la recomendación.

### Balance beneficios y riesgos, opinión de los pacientes, recursos:

Se desconocen los efectos de estas asociaciones sobre variables de mortalidad y morbilidad cardiovascular. Las Sulfonilureas pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia. La pioglitazona puede aumentar el riesgo de edema periférico, fracturas y posiblemente cáncer de vejiga. Con los iDPP-4 se desconocen los efectos adversos a largo plazo. Mantener un ADO conocido y utilizado previamente y poder iniciar el tratamiento con insulina con menos dosis podría aligerar la carga que supone a los pacientes comenzar con insulina. La diferencia de costes es relevante en el caso de pioglitazona o los iDPP-4 respecto a metformina y sulfonilureas. Desde el punto de vista del sistema sanitario público, este aspecto es importante para las recomendaciones.

### Balance de las consecuencias:

La metformina asociada a insulina puede ser una buena opción al disminuir la HbA1c, el peso corporal y la dosis diaria de insulina. Además parece que no aumenta el riesgo de hipoglucemia a largo plazo y es un fármaco asequible económicamente. Con sulfonilurea se disminuye la dosis diaria de insulina, podría aumentar el peso corporal y el riesgo de hipoglucemias, es un fármaco asequible económicamente. El balance de resultados puede resultar negativo para la Pioglitazona que aunque disminuye la HbA1c y los requerimientos diarios de insulina, aumenta el

<p>peso, el riesgo de hipoglucemias y el riesgo de padecer edema, fracturas en mujeres y posiblemente el cáncer de vejiga, con un coste económico elevado. Los iDPP-4 pueden presentar un balance negativo porque aunque consiguen disminuir modestamente la HbA1c, no modifican el peso y en su mayoría presentan más riesgo de hipoglucemia, con incertidumbres sobre su seguridad a largo plazo a un coste económico muy elevado. Además, con la evolución de la diabetes, muchos pacientes van a requerir un aumento en la dosis de insulina, con lo que el beneficio potencial de añadir un iDPP-4 se reduciría.</p>
<p><b>Razonamiento justificación de la recomendación:</b></p> <p>No hay evidencia de calidad sobre variables de mortalidad y morbilidad. Las recomendaciones se basan en la comparación de los efectos sobre variables intermedias (como la HbA1c, el peso o la hipoglucemia) obtenidas en algunos casos de ECAs cuyas comparaciones incluían añadidos otros ADOs. La incertidumbre acerca de la seguridad a largo plazo de los nuevos fármacos hace aconsejable mantener una actitud de prudencia. Las preferencias de los pacientes se deben de considerar muy especialmente, ya que junto a un ADO se propone iniciar la insulinización. Las consideraciones acerca del coste son también importantes.</p>
<p><b>Recomendación:</b></p> <p>Cuando se inicia un tratamiento con insulina se recomienda continuar el tratamiento con metformina.</p> <p>Se sugiere continuar con una sulfonilurea inicialmente, supervisando la aparición de hipoglucemia; si hay riesgo de hipoglucemia, se recomienda disminuir la dosis o suspender el tratamiento.</p> <p>No se recomienda la asociación de sulfonilurea con insulina en bolus.</p> <p>En general no se recomienda la combinación de insulina con pioglitazona, por los efectos adversos de este fármaco.</p> <p>Hasta disponer de datos sobre los efectos cardiovasculares y de seguridad a largo plazo de los iDPP4, se sugiere no mantener el iDDP-4 al iniciar la insulina, ya que su efecto sobre la HbA1c es limitado, su seguridad a largo plazo desconocida y su coste muy elevado.</p>
<p><b>Consideraciones para la implementación:</b></p>
<p><b>Factibilidad:</b></p> <p>Es factible en nuestro medio.</p>
<p><b>Evaluación y prioridades para la investigación:</b></p> <p>Se requieren ECA con resultados de morbi-mortalidad para las distintas opciones. Se requieren datos de seguridad a largo plazo para los nuevos fármacos.</p>

## 5. Bibliografía.

- 1.Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of diabetes. Guideline N° 116. 2010.
- 2.National Institute for Health and Clinical Excellence. Type 2 diabetes. The management of type 2 diabetes. [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk). 2009.
- 3.Hemmingsen B, Christensen LL, Wetterslev J, Vaag A, Gluud C, Lund SS, et al. Comparison of metformin and insulin versus insulin alone for type 2 diabetes: systematic review of randomised clinical trials with meta-analyses and trial sequential analyses. BMJ. 2012;344:e1771. Epub 2012/04/21.
- 4.Clar C, Royle P, Waugh N. Adding pioglitazone to insulin containing regimens in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. PloS one. 2009;4(7):e6112. Epub 2009/07/02.
- 5.McFarland MS, Knight TN, Brown A, Thomas J. The continuation of oral medications with the initiation of insulin therapy in type 2 diabetes: a review of the evidence. Southern medical journal. 2010;103(1):58-65. Epub 2009/12/10.
- 6.Lau AN, Tang T, Halapy H, Thorpe K, Yu CH. Initiating insulin in patients with type 2 diabetes. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. 2012;184(7):767-76. Epub 2012/04/04.

7. Rosenstock J, Rendell MS, Gross JL, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q. Alogliptin added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes reduces HbA(1C) without causing weight gain or increased hypoglycaemia. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2009;11(12):1145-52. Epub 2009/09/18.

8. Barnett AH, Charbonnel B, Donovan M, Fleming D, Chen R. Effect of saxagliptin as add-on therapy in patients with poorly controlled type 2 diabetes on insulin alone or insulin combined with metformin. *Current medical research and opinion*. 2012;28(4):513-23. Epub 2012/02/09.

9. Kooy A, de Jager J, Lehert P, Bets D, Wulffele MG, Donker AJ, et al. Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Archives of internal medicine*. 2009;169(6):616-25. Epub 2009/03/25.

10. Swinnen SG, Dain MP, Mauricio D, DeVries JH, Hoekstra JB, Holleman F. Continuation versus discontinuation of insulin secretagogues when initiating insulin in type 2 diabetes. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2010;12(10):923-5. Epub 2010/10/06.

11. Vilsboll T, Rosenstock J, Yki-Jarvinen H, Cefalu WT, Chen Y, Luo E, et al. Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2010;12(2):167-77. Epub 2010/01/23.

12. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Optimal use recommendations for second and third-line therapy for patients with type 2 diabetes. Ottawa: The Agency; 2013. (CADTH optimal use report; vol.3, no. 1d).

13. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Combination use of insulin and incretins in type 2 diabetes. Ottawa: The Agency; 2013. (CADTH optimal use report; vol.3, no. 1c).

14. 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.

15. 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.

16. Fonseca V, Schweizer A, Albrecht D, Baron MA, Chang I, Dejager S. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2007;50(6):1148-55. Epub 2007/03/28.

17. FDA Drug Safety Communication. FDA investigating reports of possible increased risk of pancreatitis and pre-cancerous findings of the pancreas from incretin mimetic drugs for type 2 diabetes. 3-14-2013.

18. European Medicines Agency (EMA). European Medicines Agency investigates findings on pancreatic risks with GLP-1-based therapies for type 2 diabetes. EMA/178662/2013 Press Office. 26 March 2013.