

## PREGUNTA 15:

# EN PERSONAS CON DIABETES EN LAS QUE SE INICIA EL TRATAMIENTO CON INSULINA, ¿SE DEBE CONTINUAR EL TRATAMIENTO CON ANTIDIABÉTICOS ORALES?

## AUTORES

- Ana M.<sup>a</sup> Piera Carbonell *Centro de salud Luanco. Gozón (Asturias)*
- Ana M.<sup>a</sup> Cebrián Cuenca *Centro de salud Cartagena Casco Antiguo. Cartagena (Murcia).*

■ Abril 2021 (Última revisión)

## INTRODUCCIÓN

En la anterior guía de práctica clínica en la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se revisaron las recomendaciones sobre la continuación del tratamiento de los antidiabéticos no insulínicos (ADNI) al iniciar el tratamiento con insulina, al albor de los nuevos tratamientos que habían surgido para la diabetes<sup>1</sup>.

En esta ocasión pretendemos actualizar las recomendaciones, tras revisar la literatura de los numerosos estudios y guías de práctica clínica que han dado sus recomendaciones en el tratamiento de la DM en los últimos años.

## VOLUMEN DE LA EVIDENCIA

### Guías de práctica clínica

La guía de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)<sup>2</sup>, la guía de la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AEEC)<sup>3</sup>, la redGDPS en su algoritmo de insulinización 2017<sup>4</sup> y el consenso de insulinización de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición y la Sociedad Española de Diabetes<sup>5</sup> recomiendan mantener el tratamiento con metformina y considerar suspender o reducir el tratamiento con sulfonilureas cuando se inicie el tratamiento con insulina. Los beneficios y riesgos de continuar con otros agentes hipoglucemiantes también deben revisarse en este momento de forma individualizada.

La guía del National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)<sup>6</sup> 2015 y en su actualización 2020, recomienda también continuar con metformina cuando se inicia tratamiento con insulina, salvo que no se tolere o esté contraindicada y revisar la necesidad de continuar con otras terapias para reducir la glucosa en sangre.

La guía canadiense<sup>7</sup> aconseja que, una vez que se introduce la insulina en el tratamiento, ya sea como bolo a la hora de la comida principal o como parte de un régimen que contiene premezclas, suspendamos los secretagogos de insulina, como las sulfonilureas y las meglitinidas. El tratamiento concomitante con metformina y, en su caso un arGLP-1, un iDPP-4 o un iSGLT-2, debe continuarse con regímenes que contengan insulina en bolo, a menos que esté contraindicado, para permitir un mejor control glucémico con menos riesgo de aumento de peso e hipoglucemia.

La guía de la Asociación Americana de Diabetes (ADA)<sup>8</sup>, plantea mantener la metformina y otros ADNI cuando se inicia tratamiento con insulina basal. Cuando se inicia terapia inyectable combinada, se recomienda mantener metformina e interrumpir tratamiento con sulfonilureas y con iDPP-4.

## Revisiones sistemáticas

En los últimos cinco años hemos ido teniendo más evidencia sobre los diferentes antidiabéticos no insulínicos (ADNI) en relación a la insulina.

Como se indica en la versión anterior<sup>1</sup>, no hay novedades respecto a las ventajas y la conveniencia de mantener metformina al tratamiento con insulina, logrando mayor reducción de hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>), con menores dosis de insulina y menor aumento de peso, posicionando la metformina como la base de los tratamientos farmacológicos de la DM2.

Varios metaanálisis<sup>9-11</sup> muestran el beneficio que supone la combinación de insulina con arGLP-1, con reducción de glicada, de peso y del número de unidades de insulina que se precisan para lograr buen control glucémico, tanto en HbA<sub>1c</sub> como en control de glucemia posprandial, con menor número de hipoglucemias.

Por lo que respecta a los iSGLT-2, hay evidencia a través de metaanálisis<sup>12</sup> y revisiones sistemáticas<sup>13</sup> de los beneficios de la combinación con insulina, siendo conveniente mantener los iSGLT-2, ya que consiguen mayor reducción de HbA<sub>1c</sub>, glucosa plasmática en ayunas, peso corporal y dosis de insulina.

Una revisión sistemática<sup>14</sup> de 2018, muestra que la combinación de iSGLT-2 con insulina, en comparación con pioglitazona combinada con insulina, logró reducciones similares en HbA<sub>1c</sub> y glucosa plasmática en ayunas, con una proporción similar de participantes que alcanzaron el objetivo de HbA<sub>1c</sub>, pero con una mayor reducción de peso. La combinación con pioglitazona mostró tendencias no significativas hacia un mayor riesgo de hipoglucemia y una mayor reducción de las dosis diarias totales de insulina.

Otro trabajo<sup>15</sup> revela que el tratamiento combinado de iSGLT-2 con insulina, comparado de forma indirecta con la combinación de iDPP-4 con insulina, logró una mayor reducción en HbA<sub>1c</sub>, glucosa plasmática en ayunas y peso corporal desde el inicio, sin aumentar el riesgo de hipoglucemia.

Una revisión sistemática de 2016<sup>16</sup> indica que la combinación insulina con iDPP-4 mostró una mayor reducción de HbA<sub>1c</sub> y glucosa plasmática en ayunas, con menos dosis diarias de insulina y sin diferencias en el aumento de peso, con un riesgo de hipoglucemia similar a placebo.

Un metaanálisis de 2018<sup>17</sup> muestra la eficacia reductora de la HbA<sub>1c</sub> y de la eficacia posprandial, con riesgo de hipoglucemia similar, sin aumento de peso, de la combinación iDPP-4 con insulina. Asimismo confirma que el tratamiento combinado de insulina con iSGLT-2 logra una mejor eficacia para reducir la glucosa plasmática posprandial, con menos aumento de peso y sin mayor riesgo de hipoglucemia.

Otro metaanálisis de 2018<sup>18</sup> realizado con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad comparativas de los iDPP-4, arGLP-1, iSGLT-2 o tiazolidinediona como tratamiento adyuvante en personas con DM2 en tratamiento con insulina, muestra que los que mayor potencia presentan en reducción de HbA<sub>1c</sub> son los arGLP-1, seguidos de pioglitazona, iSGLT-2 e iDPP-4. Los iSGLT-2 mostraron la mayor reducción de glucosa plasmática en ayunas. Los arGLP-1 y los iSGLT-2 mostraron una mayor reducción de peso, mientras que la pioglitazona aumentó el peso corporal. El grupo terapéutico que más redujo las dosis de insulina resultó ser la tiazolidinediona. El riesgo de hipoglucemia aumentó con pioglitazona o arGLP-1.

Finalmente, un reciente metaanálisis de 2019<sup>19</sup> arroja evidencia respecto a retirar sulfonilureas en pacientes en tratamiento con insulina al aumentar el riesgo de hipoglucemias y no lograr objetivos de control de glicada, lo cual se mostró independiente de otros factores, como la hipoglucemia y el aumento de peso.

## Ensayos clínicos aleatorizados

Diversos ensayos clínicos aleatorizados (ECA) comparan la continuación o no de ADNI al comenzar la insulinización.

Hay evidencia sólida en varios ensayos clínicos<sup>20-29</sup> que muestran el beneficio de mantener los arGLP-1 cuando se inicia insulinización, logrando mejor control glucémico, tanto en objetivo de HbA<sub>1c</sub>, como controlando glucemia posprandial, sin aumento de hipoglucemias y con beneficio a nivel cardiovascular y de reducción de peso.

Respecto a los iSGLT-2, también se han publicado datos<sup>30</sup> mostrando el beneficio de mantener el tratamiento con estos fármacos al inicio de la terapia con insulina, logrando no solo objetivo glucémico, sino también reducción de peso corporal, de presión arterial y beneficio cardiovascular.

En un estudio publicado en 2019<sup>31</sup> se observa cómo la combinación de pioglitazona con iSGLT-2 e insulina favorece un mejor control con menor dosis de insulina, sin aumento de cetonemia ni de riesgo de hipoglucemias.

En cuanto a los iDPP-4, se dispone de ensayo clínico aleatorizado<sup>32</sup> que evalúa la eficacia terapéutica y la seguridad de una combinación de sitagliptina más insulina glargina con la de la insulina aspart 30 premezclada para pacientes con DM2 controlados con hipoglucemiantes orales. Concluye que la combinación de glargina con sitagliptina mejoró enormemente la HbA<sub>1c</sub> con una eficacia que fue igual a la de la insulina premezclada, con menor incremento de peso.

Respecto a las sulfonilureas y la metformina, en 2019 se publicó un ECA<sup>33</sup> con el objetivo de analizar la eficacia, la sensibilidad a la insulina y la seguridad ante la administración de glibeprima y metformina en combinación con insulina basal, concluyendo que la comparación de dichas terapias con insulina resulta relativamente segura.

## APLICABILIDAD

Las recomendaciones son aplicables en nuestro medio.

## CONSISTENCIA

No existen divergencias sustanciales en las recomendaciones de las guías y revisiones sistemáticas consultadas.

## CALIDAD Y NIVEL DE EVIDENCIA DE ESTUDIOS

Hay evidencia de calidad sobre la eficacia de control y seguridad.

## JUSTIFICACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

Actualmente se dispone de datos del beneficio del mantenimiento de metformina, iSGLT-2 y arGLP-1 cuando iniciamos el tratamiento con insulina. Así lo remarcan las guías, que insisten en el beneficio cardiovascular que conllevan dichas familias, y en valorar arGLP-1 como primer inyectable siempre antes de tratamiento con insulina.

La terapia combinada de ADNI e insulina dependerá de los condicionantes biopsicosociales de cada persona y su momento evolutivo, debiendo revisarse continuamente y realizar un ajuste dinámico del abordaje global de la persona con DM2 con sus comorbilidades y condicionantes de todo tipo.

## NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

### Nivel de evidencia

1++	Los pacientes tratados con metformina e insulina frente a insulina sola presentan menores niveles de HbA <sub>1c</sub> , menor aumento de peso y menores dosis de insulina.
1++	En pacientes en tratamiento con arGLP-1, la combinación con insulina consigue mejor control glucémico, tanto en objetivo de HbA <sub>1c</sub> , como controlando glucemia posprandial, sin aumento de hipoglucemias y con beneficio a nivel cardiovascular y de reducción de peso.
1++	En pacientes en tratamiento con iSGLT-2, la combinación con insulina es eficaz, logrando no solo objetivo glucémico, en reducción de glicada y control de glucemia plasmática, sino también reducción de peso corporal y presión arterial y beneficio cardiovascular, con menor requerimiento de insulina y sin mayor riesgo de hipoglucemia.
1+	Los pacientes con sulfonilureas e insulina presentaron, frente a insulina, mayor riesgo de hipoglucemias sin lograr objetivos de control de HbA <sub>1c</sub> .
1+	La combinación de pioglitazona con insulina produce una mayor reducción de la HbA <sub>1c</sub> frente a insulina sola, pero con aumento de peso y mayor probabilidad de aparición de edemas e hipoglucemia y una mayor reducción de las dosis diarias totales de insulina.
1+	En pacientes en tratamiento con iDPP-4, la combinación con insulina consigue mayor reducción de HbA <sub>1c</sub> y glucosa plasmática en ayunas, con menos dosis diarias de insulina, y sin diferencias en el aumento de peso, con un riesgo de hipoglucemia similar a placebo.

### Grado de recomendación

A	Cuando se inicia un tratamiento con insulina se recomienda continuar el tratamiento con metformina.
A	Cuando se inicia un tratamiento con insulina, se recomienda continuar el tratamiento con iSGLT-2.
A	Se recomienda mantener el tratamiento con arGLP-1 al comienzo de su tratamiento con insulina.
B	Se debe considerar suspender o reducir el tratamiento con sulfonilureas cuando se inicie el tratamiento con insulina, no estando indicada por riesgo de hipoglucemias en la combinación con insulinas prandiales.
B	En pacientes con control subóptimo que requieran altas dosis de insulina pudiera adicionarse glitazonas, pero debiendo tener muy en cuenta el aumento de peso y la mayor probabilidad de aparición de edemas e hipoglucemia.
C	Se recomienda individualizar y mantener el tratamiento en los pacientes tratados con iDPP-4, valorando la preferencia de tratamiento con arGLP-1 (en cuyo caso no se asociaría iDDP-4), y tener en cuenta que no aporta beneficio CV y poca reducción de dosis de insulina con incremento de gasto adicional.

## ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Fechas
Medline (PubMed u Ovid)	Insulin[MeSH] (AND) Antidiabetics drugs[MeSH] (AND) Diabetes Mellitus type 2[MeSH] (AND) Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors/ Sulfonylurea Compounds/ repaglinide/ Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors/ glucagon-like peptide-1 analogue/ Pioglitazon	Enero 2016-diciembre 2020
Embase (Ovid)	Insulin[MeSH] (AND) Antidiabetics drugs[MeSH] (AND) Diabetes Mellitus type 2[MeSH]	Enero 2016-diciembre 2020
Cochrane (Willey)	Insulin[MeSH] (AND) Antidiabetics drugs[MeSH] (AND) Diabetes Mellitus type 2[MeSH]	Enero 2016-diciembre 2020

## BIBLIOGRAFÍA

- Lozano Suárez C. Pregunta 16. En pacientes en los que se inicia el tratamiento con insulina, ¿se debe continuar el tratamiento con antidiabéticos orales? En: Ezkurra Loiola P, coordinador. Fundación redGDPS. Guía de actualización en diabetes mellitus tipo 2. Badalona. Euromedice, 2017:78-80. <http://redgdps.org/gestor/upload/GUIA2016/P16.pdf>
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes. Edinburgh: SIGN; 2017. (SIGN publication no. 154). <http://www.sign.ac.uk>
- Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, Einhorn D, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm-2020 executive summary. *Endocr Pract* 2020 Jan;26(1):107-39.
- Artola S. Consenso para la insulinización en diabetes mellitus tipo 2 de la redGDPS. *Diabetes Práctica* 2017;08(Supl Extr 4):1-24. Disponible en: <http://www.diabetespractica.com/public/numeros/ver/68>
- Girbés Borrás J, Escalada San Martín J, Mata Cases M, Gómez-Peralta F, Artola Menéndez S, Fernández García D, et al. Consensus on insulin treatment in type 2 diabetes. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2018 Mar;65:Suppl 1:1-8.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Type 2 diabetes in adults: management 2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28>
- Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Lipscombe L, Booth G, Butalia S, Dasgupta K, Eurich DT, Goldenberg R, et al. Pharmacologic Glycemic Management of Type 2 Diabetes in Adults. *Can J Diabetes*. 2018 Apr;42 Suppl 1:S88-S103. Erratum in: *Can J Diabetes*. 2018 Jun;42(3):336. Erratum in: *Can J Diabetes*. 2018 Oct;42(5):575.
- American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care* 2021 Jan; 44(Suppl 1):S111- 24. doi: 10.2337/dc21-S009.
- Castellana M, Cignarelli A, Brescia F, Laviola L, Giorgino, F. GLP?1 receptor agonist added to insulin versus basal?plus or basal?bolus insulin therapy in type 2 diabetes: A systematic review and meta?analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2019;35:e3082.
- Maiorino M, Chiodino P, Bellastella G, Scappaticcio L, Longo M, Giugliano D. The good companions: insulin and glucagon-like peptide-1 receptor agonist in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract* 2019 Aug;154:101-15.
- Maiorino MI, Chiodini P, Bellastella G, Scappaticcio L, Longo M, Esposito K et al. Free and fixed?ratio combinations of basal insulin and GLP?1 receptor agonists versus basal insulin intensification in type 2 diabetes: A systematic review and meta?analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:2309-13.

12. Tang H, Cui W, Li D, Wang T, Zhang J, Zhai S, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in addition to insulin therapy for management of type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2017;19(1):142-7.
13. Yang Y, Chen S, Pan H, Zou Y, Wang B, Wang G, et al. Safety and efficiency of SGLT2 inhibitor combining with insulin in subjects with diabetes: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2017 May;96(21):e6944. Erratum in: *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jun 30;96(26):e7458.
14. Cho YK, Kim YJ, Kang KJ, Lee S, Park J, Lee WJ et al. Comparison between sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and pioglitazone as additions to insulin therapy in type 2 diabetes patients: A systematic review with an indirect comparison meta-analysis. *J Diabetes Investig* 2018;9:882-92.
15. Min SH, Yoon JH, Hahn S, Cho YM. Comparison between SGLT2 inhibitors and DPP4 inhibitors added to insulin therapy in type 2 diabetes: a systematic review with indirect comparison meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*, 33:e2818.
16. Kim YG, Min SH, Hahn S, Oh TJ, Park KS, Cho YM. Efficacy and safety of the addition of a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor to insulin therapy in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2016 Jun;116:86-95.
17. Yang W, Cai X, Gao X, Chen Y, Chen L, Ji L. Addition of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors to insulin treatment in type 2 diabetes patients: A meta-analysis. *J Diabetes Investig* 2018 Jul;9(4):813-21.
18. Yoon JH, Min SH, Ahn CH, Cho YM, Hahn S. Comparison of non-insulin antidiabetic agents as an add-on drug to insulin therapy in type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Sci Rep*. 2018 Mar 6;8(1):4095.
19. Owens DR, Landgraf W, Frier BM, Zhang M, Home PD, Meneghini L, et al. Commencing insulin glargine 100 U/mL therapy in individuals with type 2 diabetes: Determinants of achievement of HbA1c goal less than 7.0. *Diabetes Obes Metab* 2019 Feb;21(2):321-329.
20. Blonde L, Jendle J, Gross J, Woo V, Jiang H, Fahrback JL, et al. Once-weekly dulaglutide versus bedtime insulin glargine, both in combination with prandial insulin lispro, in patients with type 2 diabetes (AWARD-4): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority study. *Lancet* 2015;385(9982):2057-66.
21. Rodbard W, Lingvay I, Reed J, Rosa R, Rose L, Sugimoto D, et al. Semaglutide Added to Basal Insulin in Type 2 Diabetes (SUSTAIN 5): A Randomized, Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab*, June 2018;103(6):2291-301.
22. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 75(4):311-22.
23. Lingvay I, Handelsman Y, Linjawi S, Halladin N, Ranc K, Liebl A et al. Efficacy and Safety of Ideglira in Older Patients with Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, June 2018;103(6):2291-230.
24. Rodbard HW, Bode BW, Harris SB, Rose L, Lehmann L, Jarlov H et al. Safety and efficacy of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) added to sulphonylurea alone or to sulphonylurea and metformin in insulin-naïve people with Type 2 diabetes: the DUAL IV trial. *Diabetic Medicine* 2016;34(2):189-86.
25. Rodbard HW, Bode BW, Harris SB, Rose L, Lehmann L, Jarlov H, et al. Dual Action of Liraglutide and insulin degludec (DUAL) IV trial investigators. Safety and efficacy of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) added to sulphonylurea alone or to sulphonylurea and metformin in insulin-naïve people with Type 2 diabetes: the DUAL IV trial. *Diabet Med* 2017;34(2):189-96.
26. Blonde L, Rosenstock J, Del Prato S, Henry R, Shehadeh N, Frias J, et al. Switching to iGlarLixi Versus Continuing Daily or Weekly GLP-1 RA in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled by GLP-1 RA and Oral Antihyperglycemic Therapy: The LixiLan-G Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care* 2019;42(11):2108-16.
27. Philis-Tsimikas A, Billings LK, Busch R, Morales C, Sahay R, Halladin N, et al. Superior efficacy of insulin degludec/liraglutide versus insulin glargine U100 as add-on to sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor therapy: A randomized clinical trial in people with uncontrolled type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21:1399-408.
28. Aschner P. Insulin Therapy in Type 2 Diabetes. *Am J Ther* 2020;27(1):e79-e90.
29. Waldrop G, Zhong J, Peters M, Goud A, Chen YH, Davis SN, et al. Incretin-based therapy in type 2 diabetes: an evidence based systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Complications* 2018 Jan;32(1):113-22.

30. Yang W, Ma J, Li Y, Li Y, Zhou Z, Kim JH, et al. Dapagliflozin as add-on therapy in Asian patients with type 2 diabetes inadequately controlled on insulin with or without oral antihyperglycemic drugs: A randomized controlled trial. *J Diabetes* 2018 Jul;10(7):589-99.
31. AbdulGhani M, Migahid O, Megahed A, Singh R, Fawaz M, DeFronzo R. Pioglitazone prevents the increase in plasma ketone concentration associated with dapagliflozin in insulin-treated T2DM patients: Results from the Qatar Study. *Diabetes Obes Metab* 2019;21:705-9.
32. Roussel R, Durán-García S, Zhang Y, Shah S, Darmiento C, Shankar R. Efficacy and Safety of Continuing Sitagliptin when Initiating Insulin Therapy in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes* Jul 2018;67(1):112-LB.
33. Yu HM, Kim SJ, Chun SW, Park KY, Lim DM, Lee JM, et al. A comparison study on efficacy, insulin sensitivity and safety of Glimepiride/Metformin fixed dose combination versus glimepiride single therapy on type 2 diabetes mellitus patients with basal insulin therapy. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2019;155:107796.