



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE  
NUEVOS MEDICAMENTOS DE EUSKADI



INFORME DE EVALUACIÓN  
NUEVA ASOCIACIÓN

**GLIMEPIRIDA/ROSIGLITAZONA**

**Comparador: GLIMEPIRIDA + ROSIGLITAZONA; SULFONILUREA + PIOGLITAZONA.**

**NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO.**

Nombre Comercial y presentaciones:	▲ AVAGLIM® (GlaxoSmithKline) 4mg/4mg, 28 comprimidos recubiertos (44,04 €) 4mg/8mg, 28 comprimidos recubiertos (62,77 €)
Excipientes de declaración obligatoria:	Lactosa (AVAGLIM® 4mg/4mg contiene aproximadamente 104 mg/comprimido; AVAGLIM® 4mg/8mg contiene aproximadamente 235 mg/comprimido.)
Condiciones de dispensación:	Con receta médica. Visado de Inspección
Fecha de evaluación:	Junio 2008
Fecha de comercialización:	Febrero 2007
Procedimiento de autorización:	Centralizado

**INDICACIONES APROBADAS<sup>1</sup>**

La asociación de rosiglitazona con glimepirida (GL/RO) está indicada en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) que no alcanzan el control glucémico suficiente con la dosis óptima de sulfonilurea administrada en monoterapia, y para los que el tratamiento con metformina (ME) es inadecuado por existir contraindicación o intolerancia.

**MECANISMO DE ACCIÓN<sup>1,2</sup>**

GL es una sulfonilurea que actúa principalmente estimulando la liberación de insulina por las células  $\beta$ , como consecuencia de una mejora en la respuesta al estímulo fisiológico de la glucosa. También parece ejercer efectos extrapancreáticos, que incluyen la mejora de la sensibilidad a insulina en los tejidos periféricos y la reducción de la captación de insulina por el hígado. Por su parte RO es un antidiabético perteneciente al grupo de las tiazolidindionas (glitazonas) que actúa como potente agonista selectivo del receptor gamma peroxisoma-proliferador-activado (PPAR- $\gamma$ ) que reduce la glucemia disminuyendo la resistencia a la insulina en el tejido adiposo, músculo esquelético e hígado.

**FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>**

GL se absorbe completamente en el tracto gastrointestinal tras su administración oral, alcanzando su  $C_{max}$  en aproximadamente 2,5 h. Se une a proteínas en más del 99,5% y se metaboliza completamente por biotransformación oxidativa. Se excreta en forma de metabolitos principalmente en orina y, en menor medida, en heces.

Tras su administración oral, la biodisponibilidad absoluta de RO se aproxima al 99%. Su  $t_{max}$  es de 1h. Se une en elevada proporción (99,8%) a proteínas plasmáticas. Se metaboliza fundamentalmente en el hígado y se elimina, en forma de metabolitos, principalmente por la orina (75%) y las heces (25%).

**POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN<sup>1</sup>**

En los pacientes insuficientemente controlados con GL en monoterapia (normalmente con 4 mg), debe considerarse la administración concomitante antes de cambiar a GL/RO. Cuando sea clínicamente adecuado, puede cambiarse directamente del tratamiento con GL en monoterapia a GL/RO, siendo la dosis inicial de 1 comp/24 h de GL/RO 4mg/4mg.

En los pacientes que no alcanzan el control glucémico suficiente con al menos la mitad de la dosis máxima de otra sulfonilurea en monoterapia (excepto clorpropamida), debe administrarse concomitantemente RO 4 mg junto con la dosis

de sulfonilurea que ya se esté tomando. Una vez que el control glucémico sea estable a estas dosis, se podrá introducir GL/RO a una dosis inicial de 4mg/4mg, una vez al día. GL/RO puede utilizarse para sustituir el uso concomitante de una sulfonilurea y RO en doble terapia oral establecida, siempre y cuando el paciente haya alcanzado al menos la mitad de la dosis máxima de la sulfonilurea. La dosis de RO puede incrementarse después de 8 semanas si fuera necesario. La dosis máxima recomendada es de GL/RO 4 mg/8mg.

## EFICACIA CLÍNICA

Sólo se dispone de un ensayo clínico realizado con la asociación a dosis fija de GL/RO<sup>3</sup>. Se trata de un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado frente a cada uno de los componentes en monoterapia, con diseño de grupos paralelos, realizado durante 28 semanas. Se estudiaron 901 pacientes con DM2 no controlada (HbA1c: 7,5-12%; péptido C en ayunas >0,8 ng/ml; glucosa plasmática en ayunas FPG >126 mg/dl) tratados con dieta y ejercicio físico, que no habían recibido tratamiento farmacológico previo (antidiabéticos orales o insulina durante más de 15 días, en los últimos 4 meses). Los resultados al final del tratamiento mostraron una eficacia significativamente superior de la asociación GL/RO (a dosis de 4mg/4mg y 4mg/8mg), respecto a cada componente en monoterapia, en cuanto a disminución de la HbA1c basal, FPG basal y porcentaje de pacientes que alcanzan el objetivo de tratamiento. Los niveles de colesterol total, HDL y LDL aumentaron en los brazos con RO y se redujeron en los de GL sola. No obstante, la duración del estudio resulta insuficiente para establecer conclusiones definitivas, especialmente considerando que este tratamiento puede ser muy prolongado y que no se estudiaron variables de morbimortalidad cardiovascular.

En el resto de los ensayos<sup>4-7</sup> se estudió la administración concomitante, por separado, de RO y GL, debiendo considerarse que no todos los pacientes recibieron GL a la dosis de 4 mg/d presente en la asociación a dosis fija GL/RO. Adicionalmente, en algunos estudios<sup>8,9</sup>, la administración de RO se realizó una vez al día, separada de la de GL que se administró en 2 veces/d, y no todos los estudios analizaron los mismos parámetros. Por tanto, estos estudios sólo muestran los efectos observados tras la adición de RO al tratamiento con GL, siendo inadecuados para evaluar la eficacia y seguridad de GL/RO como asociación a dosis fija.

Se ha realizado un ensayo clínico<sup>4</sup> multicéntrico, aleatorizado, doble ciego controlado frente a placebo, durante 30 semanas, en 40 pacientes con DM2 inadecuadamente controlada con RO (4 u 8 mg/d) en monoterapia, a la que se añadió GL (2-8 mg/d) o placebo. Entre los tratados con RO+GL se observó una reducción significativa de la HbA1c respecto a los tratados con RO+placebo (-1,2% vs -0,3%, p<0,001) y del valor de FPG (-24,4 mg/dl vs 5,9%, p>0,001). Los niveles de proteína C reactiva, insulina en ayunas, colesterol total, HDL, LDL y TG se mantuvieron sin diferencias en los dos grupos.

Un ensayo clínico<sup>9</sup> multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado frente a placebo, con diseño de grupos paralelos, de 12 meses de duración, estudió 91 pacientes con DM2 no controlada adecuadamente (HbA1c >7,5%) o que habían experimentado uno o más efectos adversos, tratados con una sulfonilurea o ME; y que también presentaban síndrome metabólico (hipertrigliceridemia e hipertensión). Los pacientes fueron aleatorizados para administrarles pioglitazona (PI) (15 mg/d)+GL (2 mg/12h) o GL (2 mg/12h)+RO (4 mg/d). Se observó una mejora significativa del control glucémico, a partir del 9º mes y hasta el final del tratamiento (12 meses) que fue similar en ambos grupos; mientras que, sólo entre los tratados con GL+PI, se observó una mejora significativa del perfil lipídico. Se han publicado otros dos artículos<sup>5,8</sup> a partir de este mismo ensayo clínico que tampoco muestran diferencias significativas entre ambos tratamientos en otras variables secundarias estudiadas.

Un estudio<sup>7</sup> analiza los resultados de dos ensayos clínicos doble ciego, controlados frente a placebo, que estudiaron la adición de RO a un tratamiento previo con GL en monoterapia. Al final de cada estudio (24 y 26 semanas) se observaron reducciones respecto a los valores basales de HbA1c (variable principal) y FPG que se interpretan como una mejora significativa del control glucémico por la adición de RO. No obstante, se observó un aumento de los triglicéridos entre los tratados con RO. Las dosis de GL utilizadas (2 y 3 mg/d) en ambos ensayos clínicos son inferiores a la que contiene la asociación GL/RO; tan sólo algunos de los pacientes de uno de los estudios recibieron 4mg de RO y 4mg de GL. Asimismo, el diseño de ambos estudios es diferente, lo que también dificulta la interpretación de los resultados.

## SEGURIDAD

En el único ensayo clínico disponible con la asociación GL/RO<sup>3</sup> se observaron diferencias en la incidencia de hipoglucemia. La hipoglucemia definida como síntomas y/o glucemia <50 mg/dl, que fue el efecto adverso más frecuente, se presentó con una incidencia similar en los grupos tratados con GL y GL/RO (21,6 y 29,0%, respectivamente), siendo inferior con RO (5,2%); resultados similares se hallaron en la incidencia de hipoglucemia sintomática confirmada: GL y GL/RO (4,1 y 5,5%, respectivamente), siendo también inferior con RO (0,4%).

Respecto a los ensayos clínicos publicados que estudian el tratamiento concomitante de GL+RO, administrados por separado, se ha observado un aumento de peso corporal en el grupo tratado con GL+RO frente a GL en monoterapia<sup>7</sup>.

Y, en un estudio que comparaba GL+RO frente a GL+PI<sup>5</sup>, se observó un aumento significativo ( $P<0,05$ ) de los valores basales de colesterol total, LDL-C, HDL-C y TG en el grupo tratado con GL+RO frente a una disminución significativa ( $P<0,05$ ) de estos mismos parámetros en el grupo GL+PI.

Se dispone de varios meta-análisis<sup>10,11</sup> y otras evidencias que ponen en cuestión la seguridad de RO al haberse asociado su uso con un aumento del riesgo de infarto de miocardio (IM). Adicionalmente, se considera que la utilización de RO aproximadamente duplica el riesgo de retención de fluidos, pudiendo dar lugar a insuficiencia cardiaca congestiva (ICC). Asimismo, el tratamiento con RO se ha asociado con un aumento de riesgo de aparición de fracturas óseas, particularmente en mujeres, la mayoría producidas en las zonas distales de los miembros superiores o inferiores<sup>12</sup>.

### OTRAS ALTERNATIVAS

La dieta y el ejercicio físico constituyen la base del tratamiento de la DM2; no obstante, y dado que un amplio porcentaje de pacientes no consigue controlar adecuadamente la glucemia con estas medidas, la tendencia en los últimos tiempos es iniciar el tratamiento con ME simultáneamente a la intervención sobre el estilo de vida<sup>12,13</sup>.

El *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) de Gran Bretaña, en su actualización más reciente de la guía de práctica clínica sobre tratamiento de la DM2, considera que, cuando los niveles de HbA1c no sean  $<7,5\%$ , pueden utilizarse las glitazonas como terapia combinada con: i) ME y sulfonilurea, cuando la insulina está contraindicada o es mal tolerada; ii) sulfonilurea, cuando la ME no es tolerada; iii) ME como alternativa a sulfonilurea, cuando el riesgo de hipoglucemia con sulfonilurea es importante<sup>14</sup>.

En pacientes en los que el tratamiento con ME resulta inadecuado, en los que podría utilizarse la asociación GL/RO, se dispone de otras alternativas como la administración concomitante, en administraciones separadas, de una sulfonilurea con una glitazona, de las cuales existen varias alternativas disponibles con anterioridad. Y, en el caso de las glitazonas, se dispone de PI y RO, habiendo mostrado PI un perfil de seguridad cardiovascular más favorable que RO<sup>12,15</sup>.

### LUGAR EN TERAPÉUTICA

La administración de ME constituye el tratamiento farmacológico de primera elección para la DM2. Cuando la monoterapia con ME resulta insuficiente para un adecuado control de la glucemia, las guías de práctica clínica disponibles proponen añadir un segundo antidiabético oral, siendo la combinación de ME+sulfonilurea la que cuenta con más experiencia, considerándose la alternativa de elección. La asociación de una glitazona+sulfonilurea es considerada por algunas guías como una alternativa en caso de intolerancia o contraindicación a ME<sup>12-14,16</sup>. Cuando está indicada una glitazona, PI parece la alternativa más favorable<sup>12,15</sup>.

Recientemente la EMEA ha requerido la inclusión de nuevas advertencias y contraindicaciones para los medicamentos que contienen RO de manera que no se recomienda su uso en pacientes con cardiopatía isquémica y/o arteriopatía periférica y está contraindicada en pacientes con síndrome coronario agudo, tales como angina o algunos tipos de IM, por no haberse estudiado en ensayos clínicos controlados en este tipo de pacientes<sup>15</sup>. La *American Diabetes Association* (ADA) y la *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) recomiendan mayor precaución cuando haya que utilizar una glitazona, en particular RO, especialmente en pacientes que presentan riesgo de ICC<sup>12</sup>.

Por todo lo anterior, la asociación GL/RO no supone un avance terapéutico frente a las alternativas previamente disponibles para el tratamiento de los pacientes con DM2 en los que está indicado, al no haber mostrado una eficacia superior y existir datos desfavorables respecto a su seguridad.

### CONCLUSIONES

- La asociación a dosis fijas GL/RO está indicada en pacientes con DM2 que no alcanzan el control glucémico suficiente con una sulfonilurea en monoterapia y cuando existe contraindicación o intolerancia a ME.
- Sólo se dispone de un ensayo clínico realizado con la asociación a dosis fijas de GL/RO en el que se mostró una eficacia superior sobre el control glucémico respecto a los componentes por separado en monoterapia. No se valoró la morbimortalidad cardiovascular.
- La seguridad observada en el ensayo clínico disponible con GL/RO y en los ensayos que estudiaron el uso concomitante por separado de GL y RO sugiere una buena tolerabilidad, sin diferencias significativas de perfil de efectos adversos respecto a sus componentes en monoterapia, excepto en la incidencia de hipoglucemias. No obstante, otros estudios han mostrado que el tratamiento con RO se ha asociado con un aumento de riesgo cardiovascular -desarrollo de edema- a diferencia de PI y, particularmente en mujeres, aparición de fracturas. Y, cuando está indicada una glitazona, PI parece la alternativa más favorable.

**FRASE RESUMEN.** La asociación GL/RO no es la alternativa terapéutica de elección en el esquema de tratamiento de la DM2 puesto que no ha mostrado ventajas significativas, en términos de eficacia y seguridad, frente a las alternativas disponibles. En caso de ser necesaria una glitazona, la mejor alternativa es PI por su mejor perfil de seguridad a igualdad de eficacia.

**CALIFICACIÓN: NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO.**

Posibilidades de calificación: Aporta en situaciones concretas: ★	Importante mejora terapéutica: ★★★ No supone un avance terapéutico: ●	Modesta mejora terapéutica: ★★ No valorable: información insuficiente ??
--	--	---

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

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

*Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales.*

**COMITÉ DE REDACCIÓN**

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

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Ficha técnica de Avaglim®. (Laboratorio GlaxoSmithKline). Disponible en URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/avaglim/H-675-PI-es.pdf> [Consultado 30-5-08].
2. Evaluación (EPAR). Rosiglitazone/Glimepiride. EMEA H/C/675; (Rev. 6), 2007. Disponible en URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/> [Consultado 30-5-08].
3. Chou HS, Palmer JP, Jones AR, Waterhouse B, Ferreira-Cornwell C, Krebs J, et al. Initial treatment with fixed-dose combination rosiglitazone/glimepiride in patients with previously untreated type 2 diabetes. Diabet Obes Metab. 2008; 10(8): 626-37.
4. McCluskey D, Touger MS, Melis R, Schleusener DS. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study administering glimepiride to patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with rosiglitazone monotherapy. Clin Ther. 2004; 26(11): 1783-90.
5. Derosa G, Cicero A, D'Angelo A, Gaddi A, Ciccarelli L, Piccinni M, et al. Effects of 1 year of treatment with pioglitazone or rosiglitazone added to glimepiride on lipoprotein (a) and homocysteine concentrations in patients with type 2 diabetes mellitus & metabolic syndrome: a multicenter, randomized, double-blind, controlled clinical trial. Clin Ther. 2006; 28(5): 679-88.
6. Pfützner A, Schfndorfa T, Seidelc D, Winklerd K, Matthaie S, Hamann A, et al. Impact of rosiglitazone on beta-cell function, insulin resistance, and adiponectin concentrations: results from a double-blind oral combination study with glimepiride. Metab Clin Exp. 2006; 55: 20-5.
7. Rosenstock J, Chou H, Matthaie S, Seidel DK, Hamann A. Potential benefits of early addition of rosiglitazone in combination with glimepiride in the treatment of type 2 diabetes. Diabet Obes Metab. 2008; 10(10): 862-73.

8. Derosa G, Cicero A, Gaddib A, Ragonese P, Piccinnia M, Fogari E, et al. A comparison of the effects of pioglitazone and rosiglitazone combined with glimepiride on prothrombotic state in type 2 diabetic patients with the metabolic syndrome. *Diabet Res Clin Pract.* 2005; 69: 5-13.
9. Derosa G, Cicero A, Gaddi A, Ragonese PD, Fogari E, Bertone G, et al. Metabolic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with diabetes and metabolic syndrome treated with glimepiride: a twelve-month, multicenter, double-blind, randomized, controlled, parallel-group trial. *Clin Ther.* 2004; 26(5): 744-54.
10. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2007; 356(24): 2457-71.
11. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis. *JAMA.* 2007; 298(10): 1189-95.
12. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2008; 31(1): 173-5.
13. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: full text. *Eur Heart J.* 2007: C3-C74.
14. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 diabetes: National clinical guideline for management in primary and secondary care (update). London: Royal College of Physicians, 2008. Disponible en URL: <http://www.nice.org.uk/Guidance/CG66> [Consultado 25-09-2008].
15. EMEA Press Release: EMEA recommends new warnings and contraindications for rosiglitazone. Doc. Ref. EMEA/42232/2008. Disponible en URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/avaglim/4223208en.pdf> [Consultado 30-5-08].
16. IDF Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for Type 2 Diabetes. Brussels: International Diabetes Federation, 2005.

## Anexo. Tabla de Síntesis de la evidencia

INFORME DE GLIMEPIRIDA/ROSIGLITAZONA: TABLA RESUMEN DE ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS (ECR)						
Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (criterios de inclusión y exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (endpoint)	Resultados (tamaño / valores p / intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad) (*)
Chou HS et al. Diabet Obes Metab. 2008; 10(8): 626-37.  Estudio financiado por GlaxoSmithKline.	Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, grupos paralelos.  <b>Objetivo:</b> Comparar la eficacia y seguridad de GL/RO en pacientes con DM2, que no han recibido tratamiento (durante más de 15 días en los 4 meses previos).	901 pacientes aleatorizados (18-75 años) con DM2 no controlada (HbA1c 7,5- 12,0%; péptido C ayunas $\geq 0,8$ ng/ml, FPG $\geq 126$ mg/dl), sólo tratados con dieta y/o ejercicio físico, sin recibir tratamiento con antidiabético oral o insulina durante más de 15 días, durante los últimos 4 meses.  <b>Duración total:</b> 28 semanas.  <b>Criterios de exclusión:</b> pacientes con antecedentes de hipoglucemia grave; edema grave o antecedentes; antecedentes de reacción hepatocelular; enfermedad hepática o renal clínicamente relevante; angina inestable o grave; o insuficiencia cardiaca congestiva que requiere tratamiento farmacológico; anemia e hipertensión no controlada con tratamiento.	- RO (4-8 mg)  - GL (1-4 mg)  - GL/RO (1/4 mg- 4/4 mg)  - GL/RO (1/4 mg- 4/8 mg)  (1 toma al día con desayuno).  En la semana 12 ya está instaurada la dosificación definitiva (que no implica la máxima) para el resto del estudio.	<b>Eficacia:</b> Cambio de HbA1c basal al final del tratamiento (semana 28).  <b>Seguridad:</b> Frecuencia de efectos adversos.	Análisis ITT con LOCF  <b>Reducción HbA1c:</b> ·GL/RO (1/4mg- 4/4mg): -2,4 $\pm$ 1,4%; p<0,0001 vs GL y RO ·GL/RO (1/4mg- 4/8mg): -2,5 $\pm$ 1,4% p<0,0001 vs GL y RO ·RO (4-8mg): -1,8 $\pm$ 1,5% ·GL (1-4mg): -1,7 $\pm$ 1,5%  La hipoglucemia (efecto adverso más frecuente) sintomática confirmada tiene una incidencia similar en los 3	<b>Total: 3 puntos</b>  Aleatorización: 1 Doble ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 0 Ciego apropiado: 0

					<p>grupos con GL (3,6-5,5%), que es superior al de RO en monoterapia (0,4%).</p> <p>Se observan diferencias en la hipoglucemia definida como síntomas y/o glucemia &lt;50 mg/dl:                  RO: 5,2%                  GL: 21,6%                  GL/RO4: 29,0%                  GL/RO8: 22,5%</p> <p>1 paciente tratado con GL/RO4 y 2 pacientes con GL/RO8 precisaron ayuda externa para tratar la hipoglucemia.</p>
--	--	--	--	--	---

(\*) Rango de puntuación: 0-5. Estudio de baja calidad: puntuación < 3  
 DM2: diabetes mellitus tipo 2  
 FPG: glucosa plasmática en ayunas  
 GL: glimepirida  
 GL/RO: asociación a dosis fijas de GL y RO  
 HbA1c: hemoglobina glicosilada  
 ITT: intención de tratar  
 LOCF: última observación realizada (del inglés, *last observation carried forward*)  
 RO: rosiglitazona  
 vs: *versus*