



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE  
NUEVOS MEDICAMENTOS DE EUSKADI



OSASUN ETA KONTSUMO  
SAILA  
DEPARTAMENTO DE SANIDAD  
Y CONSUMO

INFORME DE EVALUACIÓN NUEVA ASOCIACIÓN

SITAGLIPTINA/METFORMINA

**NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO**

Nombre Comercial y presentaciones:   ▲ JANUMET® (Merck Sharp & Dohme)  
    ▲ VELMETIA® (Ferrer Grupo)  
    ▲ EFFICIB® (Almirall)  
    50 mg/1.000 mg 56 comprimidos recubiertos (61,19 €)

Condiciones de dispensación:           Con receta médica  
 Fecha de evaluación:                       Marzo 2009  
 Fecha de autorización:                   Julio 2008  
 Procedimiento de autorización:        Centralizado  
 Grupo Terapéutico:                       A10BD07. Combinaciones de fármacos hipoglucemiantes orales.

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

La asociación a dosis fijas de sitagliptina/metformina (SI/ME) está indicada, como adyuvante a la dieta y el ejercicio, en pacientes ya tratados con la combinación de sitagliptina y metformina y en pacientes que no controlan su glucemia adecuadamente con: *i*) la dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia, *ii*) la dosis máxima tolerada de metformina y una sulfonilurea, *iii*) la dosis máxima tolerada de metformina y una glitazona, *iv*) una dosis estable de insulina y metformina.

**► Contraindicaciones**

- Insuficiencia renal o hepática.

**MECANISMO DE ACCIÓN**

La SI es un inhibidor de la enzima dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4) que inactiva las hormonas incretinas, entre las que se incluyen el péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) y el péptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP). Tanto GLP-1 como GIP aumentan la síntesis y liberación de insulina por las células beta pancreáticas, incrementando la captación tisular de glucosa, y disminuyendo la secreción de glucagón de las células alfa pancreáticas. Estas hormonas son liberadas por el intestino y sus niveles aumentan en respuesta al contenido en glucosa de las comidas. La SI, al inhibir la DPP-4, produce un incremento de las concentraciones de las formas activas de GLP-1 y GIP, lo que conlleva un aumento en la liberación de insulina y reducción en los niveles de glucagón<sup>3</sup>. Por su parte, la ME actúa principalmente sobre la producción hepática de glucosa, inhibiendo de gluconeogénesis y glucogenolisis; asimismo, también reduce la absorción intestinal de glucosa y aumenta la sensibilidad del músculo a la insulina, mejorando la captación y utilización de la glucosa periférica. Su acción produce reducción de la glucosa plasmática, tanto basal como postprandial<sup>1,2</sup>.

**FARMACOCINÉTICA**

Se ha demostrado la bioequivalencia de la asociación a dosis fijas SI/ME con la administración conjunta de SI+ME<sup>1,2</sup>.

**POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral.

La asociación a dosis fijas de SI/ME debe administrarse dos veces al día con las comidas para reducir las reacciones adversas gastrointestinales asociadas a la ME<sup>1</sup>.

La posología debe ser individualizada en cada paciente, sin superar la dosis máxima recomendada de SI (100 mg/d). Así:

- en pacientes previamente tratados con ME, se recomienda administrar una dosis diaria de ME similar a la utilizada por el paciente y 50 mg de SI dos veces al día (dosis total diaria de 100 mg),
- en los pacientes tratados con la combinación SI+ME (administrados por separado), deben mantenerse las mismas dosis que se venían empleando,
- en los pacientes tratados con la combinación de ME (dosis máxima tolerada)+SU, se recomienda iniciar el tratamiento con la asociación SI/ME utilizando dosis de 50 mg de SI, e igual dosis de ME a la que utilizaba previamente el paciente; no obstante, puede ser necesario reducir la dosis de SU a fin de evitar hipoglucemias,
- en pacientes que no controlen adecuadamente su glucemia con la terapia de combinación doble con ME a la dosis máxima tolerada y una glitazona, la dosis de SI/ME consistirá en 50 mg de SI dos veces al día (dosis total diaria de 100 mg) y dosis de ME similar a la que ya se estaba tomando el paciente<sup>1,2</sup>.

**EFICACIA CLÍNICA**

Los estudios publicados han evaluado variables intermedias por lo que no se dispone de datos sobre los efectos a largo plazo del tratamiento con SI/ME sobre las complicaciones de la diabetes mellitus (DM).

Se dispone de un estudio clínico realizado en pacientes con DM2, que no controlan su glucemia con dieta y ejercicio, comparándose la terapia inicial con SI/ME (indicación no autorizada) frente a placebo, y frente a cada uno de los componentes en monoterapia, pero no frente a la administración conjunta de SI y ME administrados por separado. Se trata de un ensayo aleatorizado doble ciego, de 24 semanas de duración, en el que se incluyeron 1.091 pacientes con DM2 que fueron distribuidos en seis grupos de tratamiento: placebo, ME 1.000 mg, ME 2.000 mg, SI 100 mg, SI 100 mg/ME 1.000 mg y SI 100 mg/ME 2.000 mg. Los cambios en la HbA1c respecto a placebo fueron estadísticamente significativos ( $p < 0,001$ ) para todos los grupos, si bien las mayores reducciones se observaron en los grupos tratados con la terapia combinada, SI 100 mg/ME 1000 mg: -1,57% (IC 95%: de -1,80 a -1,34) y SI 100 mg/ME 2.000 mg: -2,07% (IC 95%: de -2,30 a -1,84)<sup>4</sup>.

Recientemente se ha publicado la continuación de este estudio durante 30 semanas más, destinado a evaluar la eficacia y seguridad a largo plazo del tratamiento combinado (54 semanas). Un total de 885 pacientes continuaron la segunda fase de 30 semanas. Los pacientes se aleatorizaron en 5 grupos: placebo+ME 2.000 mg, ME 1.000 mg, ME 2.000 mg, SI 100 mg, SI 100 mg+ME 1.000 mg y SI 100 mg+ME 2.000 mg. A las 54 semanas, la reducción en la HbA1c respecto al valor basal en los grupos tratados con la combinación fue de: -1,4% (IC 95%: de -1,6 a -1,3) y -1,8% (IC 95%: de -2,0 a -1,7), respectivamente. Al incluir en el análisis sólo los datos de los pacientes que completaron el estudio, la reducción en la HbA1 fue algo mayor: -1,7% (IC 95%: de -1,8 a -1,5) y -1,9% (IC 95%: de -2,1 a -1,8)<sup>5</sup>.

Se han publicado dos ensayos clínicos destinados a evaluar los efectos de la adición de SI al tratamiento previo con ME  $\geq 1.500$  mg/d, en pacientes en los que éste resulta insuficiente para controlar la glucemia. En los dos estudios se compara la adición de SI 100 mg/d frente a placebo<sup>6,7</sup>. En el primero de ellos, de 24 semanas de duración, y en el que participaron 701 pacientes, se observó en el grupo SI+ME una disminución significativa de la HbA1c de 7,96% a 7,26%, siendo la diferencia frente a placebo de -0,65% (IC 95%: de -0,77 a -0,53) ( $p < 0,001$ ), mientras que en el grupo placebo la reducción no fue significativa<sup>6</sup>. El otro estudio controlado frente a placebo, de 30 semanas de duración, incluyó 190 pacientes con DM2 en los que se observó una diferencia en la disminución de la HbA1c respecto al grupo control de -1,0% (IC 95%: de -1,40 a -0,7) en la semana 18 (variable principal) y de -1,0% (IC 95%: de -1,40 a -0,6) en la semana 30 (variable secundaria), siendo la diferencia significativa en ambos casos ( $p < 0,001$ )<sup>7</sup>.

Se dispone de dos estudios comparativos frente a otros antidiabéticos<sup>8,9</sup>. Así, en un ensayo de no-inferioridad realizado en 1.172 pacientes no controlados adecuadamente con ME (dosis media  $\geq 1.500$  mg/d), se comparó el efecto de la adición de SI (100 mg/d) frente a la adición de glipizida, a dosis media de 10,3 mg, posología que es inferior a la dosis máxima autorizada (40 mg/d). Tras 52 semanas, los cambios en HbA1c con respecto al valor

basal (7,5 %) fueron de -0,67% en ambos grupos (SI+ME y glipizida+ME), alcanzándose el criterio de no-inferioridad preestablecido (cambio medio HbA1c  $\leq$ 0,3%). El porcentaje de abandonos fue del 34% en los pacientes tratados con SI y 29 % en los tratados con glipizida. En el grupo de la SI+ME hubo más pacientes que abandonaron el tratamiento por falta de eficacia comparado con los pacientes tratados con glipizida+ME (15% frente al 10%). Los tratados con SI+ME dejaron el tratamiento principalmente al comienzo del estudio, mientras que los tratados con glipizida+ME lo hicieron al final<sup>8</sup>.

También se ha comparado la combinación SI 100 mg/d+ME $\geq$ 1.500 mg/d frente a rosiglitazona 8 mg/d+ME $\geq$ 1.500 mg/d y frente a placebo+ME $\geq$ 1.500 mg/d en 273 pacientes con DM2 no controlados adecuadamente tras recibir tratamiento con ME. A las 18 semanas del inicio del estudio no se observaron diferencias significativas en los niveles plasmáticos de HbA1c entre la doble terapia SI+ME y rosiglitazona+ME<sup>9</sup>.

La terapia triple SI+glimepirida+ME se ha ensayado en un estudio de 24 semanas de duración que incluyó 441 pacientes con DM2. En este estudio se comparó, frente a placebo, la adición de SI 100 mg/d al tratamiento con glimepirida 4-8 mg/d, con o sin ME $\geq$ 1.500 mg/d, observándose una disminución en los niveles de HbA1c a las 24 semanas de -0,59% con la terapia triple SI+glimepirida+ME, mientras que en el grupo placebo+glimepirida+ME, dichos niveles se incrementaron un 0,3%. La diferencia entre los grupos fue de -0,89% (IC 95%: de -1,10 a -0,68) ( $p\leq$ 0,001)<sup>10</sup>.

## SEGURIDAD

### ► Reacciones adversas

El mecanismo de acción de SI permite reducir la glucemia sin estimular la secreción de insulina y, por lo tanto, se asocia a una baja incidencia de hipoglucemias, siendo neutro su efecto sobre el peso<sup>1,2</sup>.

El tratamiento con SI se ha asociado con un incremento en la incidencia de infecciones, infestaciones y alteraciones gastrointestinales; asimismo también puede asociarse a trastornos musculoesqueléticos, neurotoxicidad y alteraciones de la piel y tejidos subcutáneos, incluyendo urticaria<sup>2</sup>. Se desconoce la repercusión a largo plazo de la inhibición de la enzima DPP-4 sobre el sistema inmunitario<sup>3</sup>.

Los efectos adversos más comúnmente asociados al tratamiento con ME son: dolor abdominal, diarrea y anorexia; que se presentan con una tasa de incidencia en torno al 20%, que no parece incrementarse al añadir SI. De forma poco frecuente también se ha asociado al tratamiento con ME reducción de los niveles plasmáticos de vitamina B12, acidosis láctica, urticaria, eritema, prurito y trastornos hepáticos y renales, así como sabor metálico<sup>1,2</sup>.

En los ensayos clínicos con SI+ME, las náuseas se han comunicado frecuentemente ( $\geq$ 1/100 a  $<$ 1/10); mientras que la somnolencia, diarrea y dolor abdominal fueron poco frecuentes ( $\geq$ 1/1.000 a  $<$ 1/100). La incidencia de hipoglucemia fue muy frecuente ( $\geq$ 1/10) en los pacientes tratados con SI+ME+SU. En los pacientes tratados con SI+ME fue inferior a la observada con glipizida+ME, y similar a la de placebo+ME<sup>1</sup>.

Tras la comercialización de SI/ME y de SI, se han notificado 88 casos de pancreatitis aguda en pacientes tratados con SI o SI/ME, de los que un 66% requirió hospitalización<sup>11</sup>. También se han notificado reacciones de hipersensibilidad (anafilaxia, angioedema, erupción, urticaria y casos de síndrome de Stevens-Johnson)<sup>1</sup>.

### ► Precauciones especiales de uso, interacciones, utilización en grupos especiales<sup>1</sup>

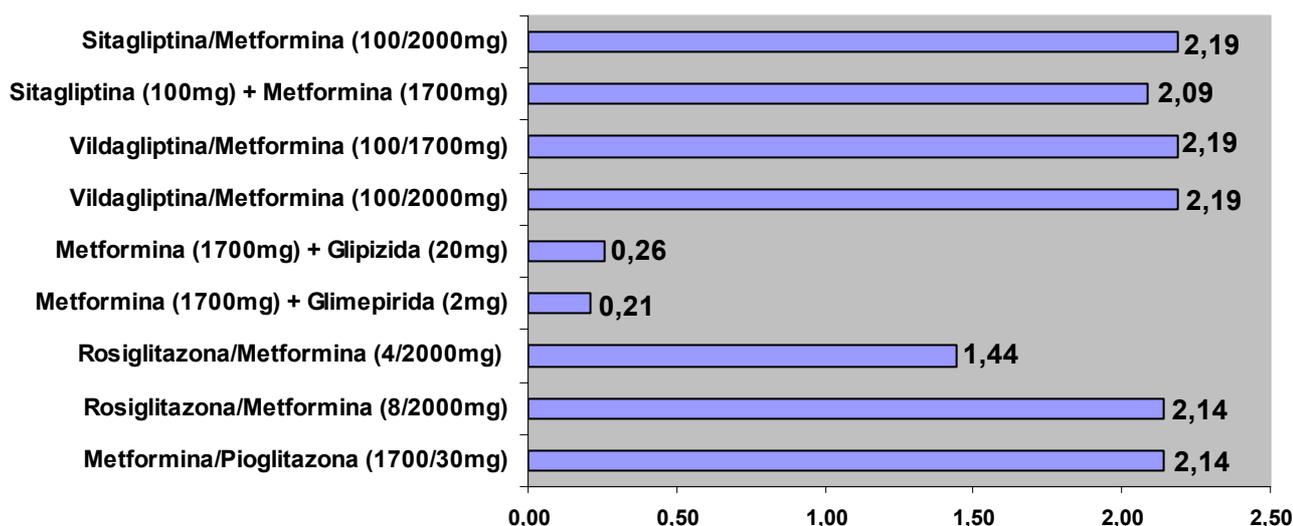
- Evitar el consumo de alcohol.
- Antes de la administración de contrastes radiológicos iodados, debe suspenderse el tratamiento con SI/ME.
- En pacientes tratados con corticosteroides, IECA y digoxina, se requieren precauciones adicionales, como el seguimiento de la glucemia y el ajuste de la dosis.

## RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO

**Fármaco comparador:** SI+ME (administrados por separado), vildagliptina/ME, SU+ME como combinación más recomendada y glitazona+ME en pacientes con intolerancia a SU.

- Eficacia:** la eficacia de la asociación SI+ME (en preparados diferentes) fue superior a ME en monoterapia, no-inferior a glipizida+ME y similar a rosiglitazona+ME; no se ha comparado frente a pioglitazona+ME. La asociación de SI+glimepirida+ME (en preparados diferentes) se mostró más eficaz que placebo+glimepirida+ME.
- Seguridad:** la asociación SI+ME (en preparados diferentes) se asoció a menor incidencia de hipoglucemias y menos incremento de peso que glipizida+ME. Se desconoce la repercusión a largo plazo de la inhibición del enzima DPP-4 sobre el sistema inmunitario.
- Pauta:** la nueva asociación SI/ME presenta la ventaja potencial de administrar menos formas orales en cada toma.
- Coste:** superior a la combinación SI+ME administrados por separado. Similar al de las asociaciones a dosis fijas de vildagliptina/ME, pioglitazona/ME y rosiglitazona/ME. Superior a otras combinaciones de antidiabéticos orales con ME en preparados diferentes (glipizida+ME y glimepirida+ME).

COSTE TRATAMIENTO (€/DÍA)



## LUGAR EN TERAPÉUTICA

Cuando las medidas no farmacológicas –dieta y ejercicio– son insuficientes para conseguir un control glucémico adecuado, la mayoría de las guías sobre DM2 recomiendan el tratamiento con ME en monoterapia. Cuando ésta resulta insuficiente, proponen la adición de una sulfonilurea (ME+SU)<sup>12-14</sup>. En España, el Grupo de Estudio para la Diabetes en Atención Primaria (GEDAPS) recomienda la adición de un inhibidor de la DPP-4 (gliptina) al tratamiento con ME como una alternativa a las SU a igual nivel que una glitazona, glinida o un inhibidor de  $\alpha$ -glucosidasas<sup>15</sup>. El National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) británico considera las gliptinas (sitagliptina, vildagliptina) o las glitazonas (pioglitazona, rosiglitazona); como alternativa a las SU si éstas están contraindicadas, no se toleran o hay riesgo significativo de hipoglucemia; siendo preferible una gliptina a una glitazona si el aumento de peso supone un problema grave<sup>12</sup>.

La eficacia y seguridad de la administración a dosis fija SI/ME no se ha evaluado frente a la de ambos principios activos en preparados diferentes. Considerando los estudios realizados con SI+ME administrados por separado, su eficacia en la reducción de los niveles de HbA1c fue similar a la de rosiglitazona+ME<sup>9</sup> y no-inferior a la de glipizida+ME<sup>8</sup>. Se desconocen las consecuencias sobre el sistema inmunitario de la inhibición de la DPP-4 a largo plazo.

A la vista de las evidencias disponibles, la comercialización de la nueva asociación a dosis fijas SI/ME no parece aportar ventajas frente a las alternativas disponibles, no suponiendo un avance terapéutico en el tratamiento de la DM2.

#### CONCLUSIONES:

La asociación a dosis fijas de sitagliptina/metformina ha sido autorizada, como tratamiento adyuvante a la dieta y el ejercicio, en pacientes ya tratados con la combinación de sitagliptina y metformina y en pacientes que no controlan su glucemia adecuadamente con: *i)* la dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia, *ii)* la dosis máxima tolerada de metformina y una sulfonilurea, *iii)* la dosis máxima tolerada de metformina y una glitazona, *iv)* una dosis estable de insulina y metformina.

EFICACIA: los estudios realizados con la combinación sitagliptina+metformina administrados por separado muestran eficacia no-inferior a glipizida+metformina y similar a rosiglitazona+metformina en cuanto a la reducción de la hemoglobina glicosilada.

SEGURIDAD: el tratamiento con sitagliptina+metformina se ha asociado a una menor incidencia de hipoglucemias que la observada con glipizida+metformina. Los estudios clínicos han mostrado un incremento de la frecuencia de infecciones en los pacientes tratados con sitagliptina, desconociéndose las repercusiones del tratamiento a largo plazo sobre el sistema inmunitario.

A la vista de las evidencias disponibles, no parece que la asociación sitagliptina/metformina aporte ventajas frente a las alternativas disponibles, por lo que no supone un avance terapéutico.

**FRASE RESUMEN:** continuar utilizando los tratamientos actualmente recomendados cuando se precise la terapia combinada con dos fármacos, en pacientes con diabetes mellitus 2 que no alcanzan el control glucémico suficiente con la dosis óptima de metformina en monoterapia.

**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 Janumet® (sitagliptina/metformina). Laboratorios Merck Sharp & Dohme Ltd. Disponible en URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/janumet/emea-combined-h861es.pdf> [consultado 23-11-2009].
2. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Janumet®. DCI: sitagliptina/metformina. EMEA H/C/ 000861; (Rev. 6), 2008. Disponible en URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/janumet/H-861-en6.pdf> [consultado 07-09-2009].
3. CADIME-Grupo de Expertos en Uso Racional de Medicamentos del SAS. Sitagliptina (DCI). Informe de Novedad Terapéutica 2008; (18150).
4. Goldstein BJ, Feinglos MN, Lunceford JK, Johnson J, Williams-Herman DE. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4-inhibitor and metformin on glycemic control in patients with 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(8):1979-87.
5. Williams-Herman D, Johnson J, Teng R, Luo E, Davies MJ, Kaufman KD, et al. Efficacy and safety of initial combination therapy with sitagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes: a 54-week study. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(3):569-83.
6. Charbonnel B, Karasik A, Wu M, Meininger G. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care*. 2006;29(12):2638-43.
7. Raz I, Chen Y, Wu M, Hussain S, Kaufman KD, Amatruda JM, et al. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res*. 2008;24(2):537-50.
8. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled in metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9(2):194-205.
9. Scott R, Loeys T, Davies MJ, Engel SS. Efficacy and safety of sitagliptin when added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2008;10(10):959-69.
10. Hermansen K, Kipnes M, Luo E, Fanurik D, Khatami H, Stein P. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. *Diab Obes Metab* 2007; 9(5): 733-45.
11. Information for healthcare professionals. Acute pancreatitis and sitagliptin (marketed as Januvia and Janumet). Disponible en URL: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety> [consultado 09-12-2009].
12. National Institute for Health and Clinical Excellence. Type 2 diabetes: newer agents. NICE short clinical guideline 87. May 2009. Disponible en URL: [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk) [consultado 23-11-2009].
13. Ministerio de Sanidad y Consumo. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Guía rápida. Disponible en URL: [http://www9.euskadi.net/sanidad/osteba/datos/e\\_06\\_06\\_Diabetes\\_tipo\\_2.pdf](http://www9.euskadi.net/sanidad/osteba/datos/e_06_06_Diabetes_tipo_2.pdf) [consultado marzo 2009].
14. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: 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. *Diabetologia* 2009;52(1):17-30.
15. Algoritmo de tratamiento de la DM2. GEDAPS 2009. Disponible en URL: <http://www.redgedaps.org>. [consultado 23-11-2009].

## INFORME DE SITAGLIPTINA/METFORMINA: TABLA RESUMEN DE ENSAYOS CLÍNICOS

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)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad) (*)
Charbonnel B et al. Diabetes Care 2006; 29(12): 2638-43.	EC aleatorizado, multicéntrico, doble ciego controlado con placebo.  <b>Duración:</b> 24 semanas  <b>Objetivo:</b> Evaluar eficacia y seguridad de la adición de SI al tratamiento con ME en pacientes con DM2 e inadecuado control glucémico (HbA <sub>1c</sub> 7-10%). SI y ME en preparaciones separadas.	<b>N=701</b> pacientes con <b>DM2</b> , 18-78 años, inadecuado control glucémico con dieta, ejercicio y ME ≥ 1.500 mg/día  (HbA <sub>1c</sub> : 6,4-11,0%, media 8,0%).  <u>Distribución de pacientes:</u> HbA <sub>1c</sub> < 8%: 54,6% HbA <sub>1c</sub> : ≥ 8 < 9%: 31,1 % HbA <sub>1c</sub> ≥ 9%: 14,3%  <u>Uso de ADO previo al inicio del estudio:</u> -Sin tratamiento: 5,8% -Monoterapia: 61,5% -Terapia combinada: 32,7%  <b>Criterios de exclusión:</b> pacientes con DM1, pacientes con insulina en las	<u>2 grupos:</u>  <b>-SI+ME =</b> SI 100 mg/día + ME ≥ 1500 mg/día (n=464)  <b>-Placebo+ME =</b> Placebo + ME ≥ 1500 mg/día (n=237)	<b>Eficacia</b> <u>Variable principal:</u> Cambio en HbA <sub>1c</sub> respecto al basal  Diferencia SI+ME frente a Placebo+ME  <u>Variables secundarias:</u>  Cambio en niveles de GPA.  Diferencia entre grupos:  % Pacientes con Hb < 7%  -% Pacientes con terapia de rescate  <b>Seguridad</b>  % Abandonos por EA  % Pacientes con EA relacionada con el fármaco  EA más frecuentes en el grupo de SI	-SI+ME: de 7,96 a 7,26 = -0,67% (IC 95%: -0,77-0,57) (p<0,001) -Placebo+ME: de 8,03 a 7,95 = -0,02% (IC 95%: -0,15, 0,10)  -0,65% (IC 95%: -0,77, -0,53) (p<0,001)  -SI+ME: -16,2 mg/dl -Placebo+ME: 9 mg/dl  -25,4 mg/dl (-31,0 a -19,8) p<0,001  -SI+ME: 47,0% -Placebo+ME: 18,3%  -SI+ME: 4,5% Placebo+ME: 13,5%  -SI+ME: 2,4% -Placebo+ME: 3%  -SI+ME: 9,7% -Placebo+ME: 10,5%  nasofaringitis, infección urinaria,	-Análisis por ITT, incluyendo todos los pacientes que tomaron una dosis del fármaco y tenían una medida basal y otra posterior (677 pacientes).  -Terapia de rescate con PI si: GPA > 270 mg/dl en las primeras 6 semanas. GPA > 240 mg/dl de las semanas 6 a la 12. GPA > 200 mg/dl a partir de la semana 12.  -En los pacientes que recibieron tratamiento de rescate con PI se consideró la última observación antes de dicho tratamiento.	<b>Total: 3 puntos</b>  -Aleatorizado: 1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas: 1 -Aleat. apropiada: 0 -Ciego apropiado: 0

		8 semanas previas, con deterioro de la función renal o con concentraciones de GPA > 260 mg/dl		% Hipoglucemia  Diferencia en el peso	artralgia, dolor de espalda, tos.  -SI+ME: 1,3% -Placebo+ME: 2,1%  Diferencia entre grupos NS		
Goldstein BJ et al. Diabetes Care 2007; 30(8): 1979-87.	EC aleatorizado, multicéntrico, doble ciego controlado con placebo.  <b>Duración:</b> 24 semanas  <b>Objetivo:</b> Evaluar eficacia y seguridad de SI/ME (preparación dosis fijas) en pacientes con DM2 e inadecuado control glucémico (HbA <sub>1c</sub> 7,5-11%) con dieta y ejercicio. Se diseñó para evaluar la asociación a dosis fijas frente a placebo, frente a SI en monoterapia y frente a ME en monoterapia.	<b>N=1091</b> pacientes con DM2, de 18 a 78 años con inadecuado control glucémico (HbA <sub>1c</sub> : 6,3-11,9%; media 8,8%).  <u>Distriibución de los valores de HbA<sub>1c</sub> basales</u> era similar entre los diferentes grupos.  Grupo SI 100 mg+ME 2000 mg HbA <sub>1c</sub> < 8%: 20,9% HbA <sub>1c</sub> ≥ 8 < 9%: 39,6 % HbA <sub>1c</sub> : ≥ 9% < 10%: 26,9% HbA <sub>1c</sub> ≥ 10%: 12,6%  <u>Uso de ADO previo al inicio del estudio:</u> 50%  <b>Criterios de exclusión:</b> pacientes con DM1, enfermedad cardiaca inestable, deterioro de la	<u>6 grupos:</u>  - <b>Placebo</b> (n=165)  - <b>SI</b> = SI 100 mg/día (n=175)  - <b>ME 1000</b> = Metformina 1000 mg/día (n=178)  - <b>ME 2000</b> = Metformina 2000 mg/día (n=177)  - <b>SI/ME1000</b> = SI 100 mg/día + ME 1000 mg/día (n=183)  - <b>SI/ME2000</b> = SI 100 mg/día + ME 2000 mg/día (n=178)	<b>Eficacia</b> <u>Variable principal:</u> Diferencia en HbA <sub>1c</sub> a las 24 semanas respecto a placebo.  <u>Variables secundarias:</u> Cambio GPA con respecto a placebo.  % Pacientes con Hb<7% y <6,5%  <b>Seguridad</b> % EA asociados al fármaco % Hipoglucemias  Cambio de peso	-SI 100: -0,83% (IC 95%:-1,06 - 0,60) p≤0,001 -ME1000: -0,99% (IC 95%:-1,22, - 0,66) p≤0,001 -ME2000: -1,30% (IC 95%:-1,53 - 1,06) p≤0,001 -SI/ME1000: -1,57% (IC 5%:-1,80, - 1,34) p≤0,001 -SI/ME2000: -2,07% (IC 95%:-2,30, -1,84) p≤0.001  -SI: -23,3 mg/dl -ME1000: -33,1 mg/dl -ME2000: -35,1 mg/dl -SI/ME1000: -52,9mg/dl -SI/ME2000: -69,7 mg/dl  -Placebo: 9%; 2% -SI100: 20%; 10% -ME1000: 23%; 9% -ME2000: 3 8%; 20% -SI/ME1000: 43%; 22% -SI/ME2000: 66%; 44% p<0,001; p<0,.005  -Placebo: 9,7%; 0,6% -SI: 6,7%; 0,6% -ME1000: 11,5%; 0,5% -ME2000: 16,5%; 1,1% -SI/ME1000:12,6%; 1,1% -SI/ME2000:15,4%; 2,2%	No se compara SI/ME frente al tratamiento combinado con SI+ME administrado en preparaciones separadas.	<b>Total: 3 puntos</b>  -Aleatorizado: 1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas: 1 -Aleat. apropiada: 0 -Ciego apropiado: 0

		función renal o elevación de enzimas hepáticas.		respecto al basal:	en todos los grupos de -0,6 a -1,3 kg, excepto en el grupo de SI donde no se observó ningún cambio.		
Williams-Herman D et al. Curr Med Res Opin 2009; 25(3): 569-83.	<p>Estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego.</p> <p>Continuación de 30 semanas del estudio de Goldstein (24 semanas).</p> <p><b>Objetivo:</b> Evaluar la eficacia y seguridad a largo plazo del tratamiento con SI y ME coadministrados.</p>	<p><b>N=885</b> que completaron la fase anterior</p> <p><b>Criterios de inclusión y exclusión:</b> Los mismos del ensayo de Goldstein</p>	<p><u>6 grupos:</u></p> <p><b>-Placebo+ME2000 mg/d</b> (n=123)</p> <p><b>- SI 100mg/d</b> (n=141)</p> <p><b>-ME 1000=</b> ME 1000 mg/día (n=147)</p> <p><b>-ME 2000=</b> ME 2000 mg/día (n=153)</p> <p><b>-SI+ME1000=</b> SI 100 mg/día + ME 1000 mg/día (n=160)</p> <p><b>-SI+ME2000=</b> SI 100 mg/día + ME 2000 mg/día (n=161)</p>	<p><b>Eficacia</b></p> <p>Reducción en HbA<sub>1c</sub> a las 54 semanas respecto al nivel basal</p> <p>-Análisis de datos de todos los pacientes que inician fase de continuación (ITT)</p> <p>-Análisis de datos de todos los pacientes que completan fase de continuación (PP)</p> <p>% Pacientes con Hb&lt;7% a las 54 semanas: todos los pacientes que iniciaron fase de continuación, y sólo los que la completaron.</p> <p>Cambios en GPA (mg/dl) con respecto a valor basal: todos los pacientes que iniciaron fase de continuación, sólo los</p>	<p>SI 100mg/d: -0,8% (IC 95%: -1,0, -0,6) p NE</p> <p>ME 1000mg: -1% (IC 95%: -1,2, -0,8)</p> <p>ME 2000mg: -1,3 (IC 95%: -1,5, -1,2), p NE</p> <p>SI+ME1000: -1,4% (IC95%: -1,6; -1,3) p NE</p> <p>SI+ME2000: -1,8% (IC95%: -2; -1,7) p NE</p> <p>SI 100mg/d: -1,4% (IC 95%: -1,6, -1,2) p NE</p> <p>ME 1000 mg: -1,2% (IC 95%: -1,4, -1,1)</p> <p>ME 2000mg: -1,6 (IC 95%: -1,7, -1,4), p NE</p> <p>SI+ME1000: -1,7% (IC95%: -1,8; -1,5) p NE</p> <p>SI+ME2000: -1,9% (IC95%: -2,1; -1,8) p NE</p> <p>SI 100: 68 %, 41%</p> <p>ME1000: 55 %, 35%</p> <p>ME2000: 77 %, 57%</p> <p>SI100+ME1000: 80 %, 63%</p> <p>SI100+ME2000: 86%, 77%</p> <p>SI100: -16,0 (-23,2, -8,7)</p> <p>-26,0 (-34,0, -18,1)</p> <p>ME1000: -29,0 (-35,9, -22,2),</p> <p>-35,6 (-42,5, -28,7)</p>	<p>No especifica que SI y ME se administran en una combinación a dosis fijas como en la 1ª fase, se habla de coadministración.</p> <p>El análisis de seguridad se realiza en todos los pacientes que han recibido una dosis de la medicación desde el inicio del estudio.</p>	<p><b>Total: 3 puntos</b></p> <p>-Aleatorizado: 1</p> <p>-Doble ciego: 1</p> <p>-Pérdidas: 1</p> <p>-Aleat. apropiada: 0</p> <p>-Ciego apropiado: 0</p>

				que la completaron.	ME2000: -39,6 (-46,00, -32,2), -43,8 (-49,8, -37,8) SI100+ME1000: -42,5 (-48,6, -36,3), -49,8 (-55,7, -44,0) SI100+ME2000: -55,6 (-61,6, -49,6), -59,4 (-64,8, -53,9)		
				<b>Seguridad</b>			
				% Hipoglucemia	-Placebo/ME: 2% -SI: 1% -ME1000: 1% -ME2000: 1% -SI/ME1000: 2% -SI/ME2000: 3%		
				Efectos gastrointestinales	-Placebo/ME: 16% -SI: 20% -ME1000: 20% -ME2000: 31% -SI/ME1000: 26% -SI/ME2000: 29%		
Raz I et al. Curr Med Res Opin 2008; 24(2): 537-50.	EC aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo.  <b>Duración:</b> 30 semanas  <b>Objetivo:</b> Evaluar eficacia y tolerabilidad de SI en combinación con ME en pacientes con DM2 tratados con ME, que no controlan su glucemia (HbA1c 8-11%).	<b>N=190</b> pacientes con <b>DM2</b> , de 18 a 78 años, tratados con ME ( $\geq$ 1500mg/día, máximo 2550 mg/día) e inadecuado control glucémico: HbA1c: 8-11%  <u>Distribución de pacientes:</u> HbA1c < 9%: 42,1 % HbA1c: 9-10%: 40,5 % HbA1c > 10%:	<u>2 grupos:</u>  <b>-SI+ME</b> = SI100 mg/día + ME $\geq$ 1500 mg/día (n=96)  <b>- Placebo+ME=</b> Placebo + ME $\geq$ 1500 mg/día (n=94)	<b>Eficacia</b>  <u>Variable principal:</u> Reducción en % HbA1c respecto al valor basal a las 18 semanas.  Diferencia frente a placebo  Diferencia frente a placebo en la reducción en % HbA1c respecto al valor basal a las 30 semanas.  Reducción en GPA	-SI+ME= -1,0% (-1,2 a -0,80) -Placebo+ME = 0% (-0,2 a 0,3)  -1,0% (IC95%:-1,40 a -0,7) p<0.001  -1,0% (IC95%:-1,40 a -0,6) p<0.001  -1,4 95% CI (-2,1 -0,7)	-Análisis por ITT, incluyendo todos los pacientes que tomaron una dosis del fármaco y tenían una medida basal y otra posterior.  -No especifica la dosis media de ME.  -Terapia de rescate con GLIP  -% Pacientes con terapia de rescate: - ME+ SI: 6,8% - ME+Placebo: 26,9%	<b>Total: 3 puntos</b>  -Aleatorizado: 1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas: 1 -Aleat. apropiada: 0 -Ciego apropiado: 0

		<p>17,4 %</p> <p><u>Uso de ADO previo al inicio del estudio:</u></p> <p>-Sin tratamiento: 0 %</p> <p>-Monoterapia con ME: 52,1%</p> <p>-Monoterapia con otro ADO: 3,2%</p> <p>-Terapia combinada: 44,7 %</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b> pacientes con DM1, que hubieran utilizado insulina en las 8 semanas previas, con tratamiento con glitazonas o incretina miméticos en las 12 semanas previas, con IMC &lt; 20 kg/m<sup>2</sup> o &gt; 43 kg/m<sup>2</sup>, GPA &lt; 135 mg/dl o &gt; 270 mg/dl</p>		<p>Diferencia entre grupos a las 18 y 30 semanas</p> <p>% Pacientes con Hb&lt;7%:</p> <p><b>Seguridad</b></p> <p>% Abandonos:</p> <p>% EA relacionados con el tratamiento</p> <p>% Hipoglucemia</p> <p>Efectos gastrointestinales</p> <p>Cambio de peso respecto al basal en la semana 30</p>	<p>p&lt;0.001 en ambos casos.</p> <p>-SI+ME: 13,7% en la semana 18 y 22,1% en la semana 30</p> <p>-Placebo+ME: 3,3% en la semana 18 (p=0,012) y 3,3% en la semana 30 (p&lt;0.001)</p> <p>-SI+ME: 17,7%</p> <p>-Placebo+ME: 14,9%</p> <p>-SI+ME: 5,2%</p> <p>-Placebo+ME: 4,3%</p> <p>-SI+ME: 1%</p> <p>-Placebo+ME: 0 %</p> <p>-SI+ME: 10,4%</p> <p>-Placebo+ME: 7,4 %</p> <p>-Disminución de 0,5 kg en ambos grupos.</p>		
<p>Nauck MA et al. <i>Obes Metab</i> 2007; 9(2): 194-205.</p>	<p>EC aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, de no-inferioridad.</p> <p><b>Duración:</b> 52 semanas</p> <p><b>Objetivo:</b> Evaluar en términos de no inferioridad, la eficacia y seguridad, de la adición de SI frente a la adición</p>	<p><b>N=1172</b> pacientes con <b>DM2</b>, de 18 a 78 años, tratados con ME 1500mg/día (HbA<sub>1c</sub>: 5,8-11%, media 7,5)</p> <p><u>Niveles de HbA<sub>1c</sub> basales en el</u></p>	<p><u>2 grupos:</u></p> <p><b>-SI+ME=</b> SI 100 mg/día + ME ≥1500 mg/día (n=588)</p> <p><b>-GLIP+ME=</b> GLIP (5-20) mg/día + ME ≥1500 mg/día (n=584)</p>	<p><b>Eficacia</b></p> <p><u>Variable principal:</u> Cambio en HbA<sub>1c</sub> respecto al basal:</p> <p>Diferencia SI+ME frente a GLIP+ME:</p> <p><u>Variables</u></p>	<p><u>-Análisis por protocolo</u></p> <p>-SI+ME: -0,67% (IC95%: - 0,75 a -0,59)</p> <p>-GLIP+ME: -0,67% (IC95%: - 0,75 a -0,59)</p> <p>-0,01% (IC95%: - 0,09 a 0,08)</p>	<p><u>-Análisis por protocolo</u> (n=793)</p> <p>El porcentaje de pacientes excluidos es 32,3% (379): 86 pacientes (15%) en el grupo de SI+ME y 58 (10%) en el de GLIP+ME fueron excluidos por falta de eficacia.</p>	<p><b>Total: 3 puntos</b></p> <p>-Aleatorizado: 1</p> <p>-Doble ciego: 1</p> <p>-Pérdidas: 1</p> <p>-Aleat. apropiada: 0</p> <p>-Ciego apropiado: 0</p>

	<p>de GLIP, al tratamiento con ME en pacientes con DM2 e inadecuado control glucémico con ME.</p> <p><u>Margen de no inferioridad predefinido:</u> 0,3%</p>	<p><u>grupo SI+ME y GLIP+ME</u>  HbA<sub>1c</sub> &lt; 8%: 64,0%; 65,5%  HbA<sub>1c</sub>: ≥ 8 &lt;9%: 25,8%; 24,2%  HbA<sub>1c</sub> ≥ 9%: 10,2%; 10,3%</p> <p><u>Uso de ADO previo al inicio del estudio grupo SI+ME y GLIP+ME</u>  Sin tratamiento: 4,3%; 4,8%  Monoterapia: 65,6%; 68,0%  Terapia doble: 30,1%; 27,2%</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b>  pacientes con DM1, pacientes que hubieran utilizado insulina en las 8 semanas previas, deterioro de la función renal no relacionada con el uso de ME, GPA&gt;270 mg/dl.</p>		<p><u>secundarias:</u>  Reducción en niveles de glucosa en ayunas, dif. entre grupos:</p> <p>% Pacientes con Hb&lt;7%:</p> <p>Cambio en HbA<sub>1c</sub> respecto al basal:</p> <p>Diferencia SI+ME frente a GLIP+ME:</p> <p><b>Seguridad:</b></p> <p>% EA relacionados con el tratamiento:</p> <p>% Hipoglucemia:</p> <p>% abandonos por falta de eficacia</p> <p>Cambio de peso respecto al basal:</p> <p>Diferencia en el peso entre ambos grupos:</p>	<p>-2,52 mg/dl (IC 95%: -6,84 a 1,98 )</p> <p>-SI+ME: 63%  -GLIP+ME: 59%</p> <p><u>-Análisis por ITT</u>  -SI+ME: -0,51% (IC95%: - 0,60 a -0,43)  -GLIP+ME: -0,56% (IC95%: - 0,64 a -0,47)</p> <p>0,04% (IC95%: - 0,04 a 0,13)</p> <p>-SI+ME: 14,5%  -GLIP+ME 30,3%</p> <p>-SI+ME: 4,9%  GLIP+ME: 32%</p> <p>-SI+ME: 15%  GLIP+ME: 10%</p> <p>-SI+ME: -1,5 kg (IC 95%: -2,0 a -0,9)  -GLIP+ME: 1,1 kg (IC 95%: 0,5 a 1,6)</p> <p>-2,5 kg (IC95% -3,1 a -2,0) p&lt;0.001</p>	<p><u>Análisis por ITT</u> (n=1135): en todos los pacientes que tomaron una dosis del fármaco y tenían una medida basal y otra posterior.</p> <p>La dosis media de GLIP fue 10,3 mg/día, (sólo el 22% de los pacientes llegaron a los 20 mg/día). Esto puede limitar su eficacia, pero dosis mayores pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia que ya es alto.</p> <p>Está en desarrollo una extensión del estudio durante 52 semanas más.</p>	
<p>Scott R et al. Diabetes Obes Metab 2008; 10(10): 959-69</p>	<p>EC aleatorizado, multicéntrico, doble ciego controlado con placebo.</p> <p><b>Duración:</b> 18 semanas</p> <p><b>Objetivo:</b> Evaluar eficacia y tolerabilidad de SI en combinación con ME comparada con RO o</p>	<p><b>N=273</b> pacientes con <b>DM2</b>, de 18 a 75 años, tratados con ME (≥ 1500mg/día) e inadecuado control glucémico (HbA<sub>1c</sub>: 7-11%).</p> <p>Distribución de</p>	<p><u>3 grupos:</u></p> <p><b>-Placebo+ME</b> ≥1500 mg/día (n=92)</p> <p><b>-SI+ME=</b> SI 100 mg/día + ME ≥1500mg/día (n=94)</p> <p><b>-RO+ME=</b> RO 8</p>	<p><b>Eficacia</b>  <u>Variable principal:</u>  Cambio en % HbA<sub>1c</sub> respecto al basal:</p> <p>Diferencia frente a placebo</p>	<p>-Placebo+ME= -0.22% (IC 95%: -0,36 a -0,08)  -SI+ME= -0.73% (IC 95%: -0,87 a -0,60)  -RO+ME= -0.79% (IC 95%: -0,92 a -0,65)</p> <p>-SI+ME:-0,51%</p>	<p>-Análisis por ITT, incluyendo todos los pacientes que tomaron una dosis del fármaco y tenían una medida basal y otra posterior.</p> <p>-No existe terapia de rescate</p>	<p><b>Total: 3 puntos</b></p> <p>-Aleatorizado: 1  -Doble ciego: 1  -Pérdidas: 1  -Aleat. apropiada: 0  -Ciego adecuado: 0</p>

	<p>placebo en pacientes con DM2 e inadecuado control glucémico (HbA1c 7-11%) con ME.</p>	<p><b>pacientes:</b> HbA1c &lt; 8%: 71,1 % HbA1c: 8-9%: 18,7 % HbA1c &gt; 9%: 10,2 %</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b> pacientes con DM1, que hubieran utilizado insulina en las 8 semanas previas, con deterioro de la función renal o con niveles de enzimas hepáticas doble del valor normal, o con un valor de GPA&gt;270 mg/dl o con intolerancia o contraindicación al uso de tiazolidindionas o ME.</p>	<p>mg/día + ME ≥1500mg/día (n=87)</p>	<p>Diferencia SI+ME frente a RO+ME</p> <p>% Pacientes con Hb&lt;7%:</p> <p><b>Seguridad</b></p> <p>% Abandonos</p> <p>% Abandonos por EA relacionados con el fármaco</p> <p>% EA relacionados con el tratamiento</p> <p>% Hipoglucemia</p> <p>% Edema</p> <p>Efectos gastrointestinales:</p> <p>Cambio de peso</p>	<p>(IC 95%:-0,70 a -0,32 -RO+ME: -0,57% (IC 95%: -0,76 a -0,37)</p> <p>0,06% (IC 95%: -0,14 a 0,25)</p> <p>-Placebo+ME: 38% -SI+ME: 55% -RO+ME: 63%</p> <p>-Placebo+ME: 9,7 % -SI+ME: 9,6% . -RO+ME: 2,3%</p> <p>-Placebo+ME: 0 % -SI+ME: 1% -RO+ME:0%</p> <p>-Placebo+ME: 9 % -SI+ME: 11% . -ROS+ME: 10%</p> <p>-Placebo+ME: 2 % -SI+ME: 1% -RO+ME: 1%</p> <p>-Placebo+ME: 1 % -SI+ME: 1% -RO+ME: 5%</p> <p>-Placebo+ME: 9 % -SI+ME: 9% -RO+ME: 7%</p> <p>-Placebo: -0,8 kg -SI: -0,4 kg -RO: 1,5 kg</p>	<p>-No especifica la dosis media de ME.</p> <p>-Respecto al perfil lipídico, tanto placebo como SI y RO aumentaron el nivel de LDL y colesterol total. En el grupo de SI, el incremento fue menor pero no se considera relevante para incluirlo en el análisis de resultados.</p>	
--	--	--	---	--	---	---	--

<p>Hermansen K et al. Diab Obes Metab 2007; 9(5): 733-45.</p>	<p>EC aleatorizado, multicéntrico, doble ciego controlado con placebo.</p> <p><b>Duración:</b> 24 semanas</p> <p><b>Objetivo:</b> Evaluar eficacia y tolerabilidad de la adición de SI al tratamiento con GLIM sola o la combinación GLIME+ME en pacientes con DM2 e inadecuado control glucémico</p>	<p><b>N=441</b> pacientes con <b>DM2</b>, de 18 a 75 años en tratamiento con GLIM sola o GLIM +ME</p> <p><u>Distribución de pacientes:</u>  HbA<sub>1c</sub> &lt; 8%: 35,15 %  HbA<sub>1c</sub>: ≥ 8 &lt; 9%: 44,80 %  HbA<sub>1c</sub> ≥ 9%: 20,05 %</p> <p><u>Uso de ADO previo al inicio del estudio:</u>  -Sin tratamiento: 5,0 %  -Monoterapia: 32,4 %  -Terapia combinada 62,6 %</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b> pacientes con DM1 o que hubieran utilizado insulina en las 8 semanas previas, con deterioro de la función renal o con intolerancia o contraindicación al uso de GLIM, sulfonilureas, ME o PI.</p>	<p><u>2 Cohortes y 4 Grupos:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>COHORTE SI (n=222)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>-SI + GLIM+ ME= SI 100 mg/día + GLIM (4-8 mg/día) + ME 1500-3000mg/día) (n=116)</li> <li>-SI + GLIM= SI 100 mg/día + Glimpirida (4-8 mg/día) (n=106)</li> </ul> </li> <li><b>COHORTE PLACEBO (n=219)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Placebo + GLIM+ ME= GLIM (4-8 mg/día) + ME 1500-3000mg/día) (n=113)</li> <li>-Placebo + GLIM= GLIM (4-8 mg/día) (n=106)</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>Eficacia</b></p> <p><u>Variable principal:</u>  Reducción en % HbA<sub>1c</sub> respecto al valor basal en la cohorte.</p> <p>Diferencia SI frente a placebo:</p> <p>Diferencia SI+GLIM+ME frente a Placebo+GLIM+ ME:</p> <p><u>Variables secundarias:</u></p> <p>% pacientes con Hb&lt;7% en la cohorte SI %</p> <p><b>% pacientes que precisan tratamiento de rescate.</b></p> <p>Seguridad</p> <p>% abandonos por EA en la cohorte de SI</p> <p>% EA relacionados con el fármaco en la cohorte de SI</p> <p>% Hipoglucemia en la cohorte de SI</p> <p>EA gastrointestinales en la cohorte de SI</p> <p>Cambio de peso en la</p>	<p>-SI: -0,45% (IC 95 % : -0,57 a -0,34)  -Placebo: 0,28% (IC 95% : -0,17 a -0,40)</p> <p>-0,74% (IC95:-0,90 a -0,57)</p> <p>-0,89% (IC 95%: -1,10 a -0,68)</p> <p>-SI: 17,1%  -Placebo: 4,8 %  p&lt;0,001</p> <p>-SI: 11,3%  -Placebo: 24,7%</p> <p>-SI: 2,3%  -Placebo: 1,4%</p> <p>-SI: 14,9%  -Placebo: 6,8%</p> <p>-SI: 12,2%  -Placebo: 1,8%</p> <p>-SI: 5%  -Placebo: 4,6%</p>	<p>-Análisis por ITT (N=425) incluyendo todos los pacientes que tomaron una dosis del fármaco y tenían una medida basal y otra posterior.</p> <p>Terapia de rescate con PI si:  GPA&gt;270 mg/dl en las primeras 6 semanas.  GPA&gt;240 mg/dl de las semanas 6 a la 12.  GPA&gt;200 mg/dl a partir de la semana 12.</p> <p>-Los pacientes con PI se consideraban pérdidas y se medía la última observación recogida antes de iniciar la terapia de rescate.</p> <p>-El estudio fue diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de la adición de SI comparado con la adición de placebo para toda la cohorte de población.</p>	<p><b>Total: 4 puntos</b></p> <p>-Aleatorizado: 1  -Doble ciego: 1  -Pérdidas: 1  -Aleat. apropiada: 1  -Ciego apropiado: 0</p>
---	---	--	--	--	---	---	---

				cohorte de SI	-SI: 0,8 kg -Placebo: -0,4 kg (IC 95%: -0,8 a 0,1)		
--	--	--	--	---------------	--	--	--

**ADO:** antidiabéticos orales. **DM1:** diabetes mellitus tipo 1, **DM2:** diabetes mellitus tipo 2, **EA:** efecto adverso, **GPA:** glucosa plasmática en ayunas; **GLIM:** glimepirida, **GLIP:** glipizida, **HbA<sub>1c</sub>:** hemoglobina glicosilada, **ITT:** análisis por intención de tratar, **ME:** metformina, **NE:** no se especifica el dato en el estudio, **NS:** no significativo, **PI:** pioglitazona, **RO:** rRosiglitazona, **SI:** sitagliptina, **SI/ME:** asociación a dosis fijas de SI y ME.

(\*) Rango de puntuación: 0-5. Estudio de baja calidad: puntuación < 3.