SITAGLIPTINA / VILDAGLIPTINA / SAXAGLIPTINA / LINAGLIPTINA
(INHIBIDORES DE DIPEPTIDIL PEPTIDASA 4)
Y DIABETES

(Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital San Agustín)
Fecha: octubre 2013

Citar este informe como: Rigueira García, AI. *Sitagliptina/vildagliptina/saxagliptina/linagliptina (inhibidotes de dipeptidilpeptidasa 4) y diabetes.* Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital San Agustín. octubre/2013. [Citado: fecha].

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármacos: sitagliptina /vildagliptina /saxagliptina /linagliptina
Indicación clínica solicitada: Potenciación efecto clínico de metformina
Autores / Revisores: Ana Isabel Rigueira García**/**
Tipo de informe: original
Declaración de conflicto de Intereses de los autores: no existen.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Facultativo que efectuó la solicitud: XXX
Servicio: Endocrino
Justificación de la solicitud: XXX
Fecha recepción de la solicitud: sitagliptina: 22/11/2011 vildagliptina: 26/09/2013
Petición a título:

3.- AREA DESCRIPTIVA DE LOS MEDICAMENTOS

Descripción	SITAGLIPTINA	VILDAGLIPTINA	SAXAGLIPTINA	LINAGLIPTINA
Nombre genérico:	Sitagliptina	Vildagliptina	Saxagliptina	Linagliptina
Nombre comercial (laboratorio)l:	Januvia®, Ristaben®, Tesavel®, Xelevia® (Merck Sharp and Dohme Ltd)	Galvus®, Jalra®, Xiliarx® (Novartis Europharm Ltd.)	Onglyza® (Bristol Myers Squibb/ Astra-zeneca Eeig)	Trajenta® (Boe-hringer Ingelheim International GMBH)
Vía de administración:	oral	oral	oral	oral
Grupo terapéutico. Denominación:	A10BH – Inhibidores de la 4-peptidasa (DPP-4 peptidasa)			
Código ATC	A10BH01	A10BH02	A10BH03	A10BH05
DDD (mg)	100	100	5	5
Tipo de dispensación:	Hospitalización y ambulatoria, aportación reducida, con receta			
Vía de registro:	Centralizado	Centralizado	Centralizado	Centralizado

En Japón está comercializado alogliptina, que tiene opinión positiva de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios como monofármaco y en combinación con metformina y piogltazona desde julio/2013, aún sin comercializar.

Presentaciones y precio (Dato calculado a partir del Nomenclator Digitalis® de enero de 2013)			
Forma farmacéutica y dosis	Unid/ envase	PVP-PVP/unidad–(PVP+ IVA)/DDD	PVL-PVL/unidad - PVL+ IVA/ DDD
comprimidos 100 mg (Januvia®, Xelevia®, Tesa-vel®, Ristaben®)	28	55,95 - 2,00 - 2,00	35,84 - 1,28 - 1,28
	56	111,90 - 2,00 - 2,00	71,68 - 1,28 - 1,28
comprimidos 50 mg (Januvia®)	28	27,97 - 1,00 - 2,00	17,92 - 0,64 - 1,28
comprimidos 25 mg (Januvia®)	28	13,99 - 0,32 - 2,00	8,96 - 0,50 - 1,28
comprimidos 50 mg (Galvus®, Jalra ®, Xiliarx ®)	28	34,97 - 1,25 - 2,50	22,40 - 0,80 - 1,60
	56	55,95 - 1,00 - 2,00	35,84 - 0,64 - 1,28
Onglyza® comprimidos 5 mg	28	55,95 - 2,00 - 2,00	35,84 - 1,28 - 1,28
Trajenta® comprimidos 5 mg	28	59,95 - 2,00 - 2,00	38,40 - 1,28 - 1,28

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

La sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina y linagliptina a pertenece a una clase de hipoglucemiantes que se denominan inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4). La DPP-4 es la enzima que inactiva las hormonas incretinas. Estas hormonas, incluidos el péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) y el péptido insulinotrópico dependiente de la glucosa (GIP) son liberadas por el intestino a lo largo del día y sus niveles aumentan en respuesta a las comidas. Las incretinas forman parte de un sistema endógeno que participa en la homeostasis de la glucosa. Si las concentraciones de glucosa son normales o elevadas, el GLP-1 y el GIP aumentan la síntesis y liberación de insulina de las células beta pancreáticas. Con niveles de insulina elevados, el GLP-1 aumenta la captación tisular de glucosa y reduce la secreción de glucagón de las células alfa pancreáticas.
La actividad del GLP-1 y GIP está limitada por la enzima DPP-4 que hidroliza rápidamente las incretinas para formar productos inactivos. Los inhibidores de IDDP4 evitan la hidrólisis al inhibir la DPP-4 con lo que aumentan las formas activas de GLP-1 y GIP, aumentando la liberación de insulina y reduciendo los niveles de glucagón, con un comportamiento glucosa dependiente. Por tanto, los IDDP4 se consideran amplificadores de incretina porque prolongan la vida media y disponibilidad de la GLP1, a diferencia de los agonistas de GLP1o incretin miméticos (exenatina, liraglutida) que son análogos sintéticos de esta hormona, resistentes a la degradación por DPP-4[1].

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas (EMA y AEMPS), fecha de aprobación entre paréntesis

Descripción	SITAGLIPTINA	VILDAGLIPTINA	SAXAGLIPTINA	LINAGLIPTINA
Monofármaco*	X (12/2009)	X (11/2011)	X (6/2013)	X (6/2011)
Terapia oral doble**.				
+ metformina	X (3/2007)	X (7/2007)	X (10/2009)	X (6/2011)
+ sulfonilurea	X (3/2007)	X (7/2007)	X (10/2009)	X (6/2011)
+ PPARγ (ej. tiazolidindiona)	X (3/2007)	X (7/2007)	X (10/2009)	
Terapia triple***:				
+ sulfonilurea y metformina	X (3/2007)	X (9/2012)	X (1/2013)	X (5/2012)
+ PPARγ y metformina	X (3/2007)			
Con insulina (± metformina)	X (09/2009)	X (9/2012)	X (9/2012)	X (9/2012)

PPARγ: agonista del receptor gamma activado de proliferador de peroxisoma
*en pacientes controlados inadecuadamente con dieta y ejercicio por sí solos y para los que el uso de metformina no es adecuado debido a contraindicaciones o intolerancia
** en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento de fármaco del fármaco asociado solo, no proporcionen un control glucémico adecuado

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

Descripción	SITAGLIPTINA	VILDAGLIPTINA	SAXAGLIPTINA	LINAGLIPTINA
Monofármaco*	100 mg/d	50 mg/12 h		5mg/d
Terapia oral doble**.				
+ metformina	100 mg/d*	50 mg/12 h	5 mg/d*	5mg/d*
+ sulfonilurea	100 mg/d**	50 mg/ d (D)***	5 mg/d**	5mg/d**
+ PPARγ (ej. tiazolidindiona)	100 mg/d	50 mg/12 h	5 mg/d	
Terapia triple****:				
+ sulfonilurea y metformina	100 mg/d*		5 mg/d*	
+ PPARγ y metformina	100 mg/d			
Con insulina (± metformina)	100 mg/d*		5 mg/d	5mg/d**
IR leve	100 mg/d	No ajuste	5 mg/d	No ajuste
IR moderada (Clcr ≥ 30 y < 50)	50 mg/d	50 mg/ d (D)	2,5 mg/d	
IR grave (Clcr < 30)	25 mg /d	50 mg/ d (D)	2,5 mg/d****	
IH leve	100 mg/d	No usar	5 mg/d	Sin experiencia clínica
IH moderada	100 mg/d	No usar	5 mg/d*****	
IH grave	No estudiado	No usar	No recomendada	

*: dosis fraccionada en caso de asociaciones fijas con metformina, **Recomiendan disminución de dosis de sulfonilurea o insulina para evitar hipoglucemias, ***: recomienda disminución de dosis de IDDP4 y ampliación de intervalo de dosisficación para evitar hipoglucemias, **** No recomendado si enfermedad renal terminal o hemodiálisis;*****: uso con precaución ,D: dosis única

Ninguno se recomienda en > 18 años por falta de información. En principio no precisan ajuste de dosis en ancianos aunque especifica disponer datos muy limitados, y por tanto se recomienda precaución en > 75 años.
Se pueden administrar en cualquier momento del día, con o sin comidas. Si se olvida una dosis se debe tomar lo antes posible, pero no se puede doblar la dosis en un mismo día.

4.4 Farmacocinética.

Descripción	SITAGLIPTINA	VILDAGLIPTINA	SAXAGLIPTINA	LINAGLIPTINA
Tmax (mediana)	1 a 4 horas	1,7 horas	2h (fármaco) y 4 h (metabolito □nformaci)	1,5 h
Biodisponibilidad	87%	85%		30%
Unión a proteínas plasmáticas	38%	9,3%	despreciable	Según concentración (>70%)
Vss (dosis única IV)	198 L	71 L		
Biotransformación	Aprox. En un 16% (CYP3A4 y CYP2C8)	En un 69% en riñón (vía principal de eliminación). Sin concurso del enzimas CYP450.	Mediante CYP3A4/5 dando un metaboito activo inhibidor selectivo reversible competitivo de DPP4 con mitad de potencia	Amplia transformación, metabolitos inactivos (sin detalles en FT)
Excreción	13% heces, 87% en orina (79% sin transformar), por secreción tubular activa y posible concurso de glicoproteina p	15% heces, 85% en orina (inalterada 23%)	22% en heces y 75 % renal (24% inalterada)	85% en heces, 5% en orina
t1/2	12,4 h	3 h	2,5 h (fármaco) y 3,1 h (metabolito principal)	>12 h
t1/2 inhibición DPP4			26,9 h	

4.5 Características comparadas con otros medicamentos para la indicación.

	Mecanismo	⇓%HbA1c	Ventajas	Desventajas	Coste
Metformina	↓ gluconeogénesis ↑ sensibilidad tisular	1-2	Peso neutral. Mejora pronóstico cardiovascular (UKPDS). Experiencia	Efectos GI. Contraindicado en IR, acidosis láctica	+
Sulfonilureas	↑ secreción insulina	1-2	Efecto rápido. Experiencia	↑ peso, hipoglucemias	+
Tiazolidindionas	↑ sensibilidad tisular ↓ gluconeogénesis	0,5-1,4	Mejora perfil lipídico	Retención de líquido, ↑ peso, IC, IM (rosiglitazona), fracturas, cáncer de vejiga, hematura macroscópica, ancianos	++
Inhibidores α-glucosidasa	↓ absorción de azúcares	0,5-0,8	Peso neutral	↑ Efectos GI, 3 tomas/día	+
Meglitinidas	↑ secreción insulina (acción corta)	0,5-1,5	Efecto rápido	↑ peso, hipoglucemias, 3 tomas/día	++
Agonistas de GLP1	Efecto "incretina" glucosa dependiente, ↑ secreción insulina, ↓ glucagón	0,5-1	↓ peso	Inyectable, ↑ Efectos GI, pancreatitis (en estudio riesgo por cáncer de páncreas), seguridad a largo plazo no establecida	+++
Inhibidores de DPP-4	Efecto "incretina"	0,5-0,8	Peso neutral, menor incidencia de hipoglucemias comparado con sulfonilureas y menores efectos GI que metformina	Seguridad a largo plazo no establecida. En estudio riesgo de pancratitis, cáncer de páncreas y reacciones de hipersensibilidad	++
Insulinas	Hormona	1,5-3,5	Sin limitación de dosis, efecto rápido, mejora perfil lipídico	Inyectable, ↑ peso, hipoglucemia, monitorización	+ ++ (análagos)

GI: gastrointestinales
Modificada a partir de tabla obtenida de [2].

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

*5.*1 Información disponible para la indicación clínica evaluada

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Sólo existe un estudio de IDDP4 (saxagliptina) diseñado para evaluar mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio o ictus, en pacientes seguidos durante 2,1 años, con efecto neutro[3]. Están registrados otros dos ensayos en marcha que tienen como objetivo la evaluación de morbimortalidad cardiovascular (complicaciones micro y macrovasculares) asociadas a diabetes, uno multinacional con sitagliptina (estudio TECOS) aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, con 14.000 pacientes de más de 50 años y con final previsto para diciembre de 2014, y otro multinacional con linagliptina (estudio CAROLINA) con final previsto en septiembre de 2018 que evaluará resultados finales en 6000 pacientes de 40 a 85 años en comparación con glimepiride (1-4 mg). Existe un metanálisis que aglutina los datos sobre eventos cardiovasculares de diversos EC en fase 3 de linagliptina frente a los comparadores y que favorecen a aquella[4], aunque sus conclusiones son muy discutibles puesto que están extraídas a partir de EC sin poder estadístico ni objetivos de diseño para la evaluación de dicha seguridad cardiovascular, siendo además estudios de corta duración a tales fines (máxima exposición individual de 1,7 años).
Todos los ensayos clínicos disponibles con diseño apropiado según los estándares de EMA[5] (ver anexo 1) evalúan resultados sobre variables subrogadas, sobre todo variación en hemoglobina glicosilada, glicemias en ayunas y postprandriales, de secreción de insulina y de glicógeno, realizados para cumplir los requisitos de aprobación por agencias reguladoras, cuya información resumida en los metanálisis y guías de práctica clínica se expone en los apartados siguientes. Se han excluido en la presentación de datos de este anexo algunos estudios realizados fundamentalmente en población asiática y por tanto difícilmente representativos de la población caucásica[6,7].
Existe un solo EC publicado comparando dos IDDP4, evaluando la no inferioridad entre saxagliptina vs sitagliptina[8] (tabla 1), y otro EC no publicado cuyos resultados se resumen a continuación.

Tabla 1.

Diseño de comparación de saxagliptina vs sitagliptina en EC de no inferioridad

Tipo: NI, A, M, DC, en fase IIIb; Tiempo: 18 semanas

Pacientes: diabetes melllitus tipo 2 a tratamiento con metformina a dosis estables (1000-3000 mg/d) y hemoglobina glicada 6,5-10% a pesar del tratamiento con metformina. N: 801; edad media 58,4 años, 28,8% > 65 años, diagnosticados desde hace una media de 6,3 años.

Intervención: saxagliptina 5 mg/d (n=403) vs sitagliptina 100 mg/d (n=398). Automonitorización de los eventos hipoglucémicos (definido como un evento mayor que requiriera asistencia externa).

Criterios de exclusión: toma de tiazolidinas las 12 semanas previas o insulina el año previo, otros IDDP4, tratamiento corticoideo, inductores del CYP4503A4 o tratamiento antirretroviral, tenían diabetes mellitus tipo 1, insficiencia cardiaca grado III/IV, baja eyección ventricular, hemoglobinopatía, historia de abuso reciente de alcohol o drogas u contraindicaciones para uso del IDDP4, creatinina sérica ≥133 ncmol/L en hombres y ≥124 ncmol/L en mujeres, función hepática anormal o historia serológica de infección hepática.

La eficacia se midió en la semanas 4, 8, 12 y 18: insulina basal, proinsulina, peptido C y glucagón se midieron en periodo basal y semana 18.

El 90% finalizó el estudio, y las retiradas fueron por razones similares en ambas ramas, aunque fueron superiores en la rama de saxagliptina (3,5% vs 1,8%) por protocolo, sobre todo por glucosa postprandrial >220 mg/dL en la semana 12 (2% vs 0,8%).

Análisis por protocolo. Se consideró no inferior si el límite superior del intervalo de confianza 95% (IC95) era < 0,3% en la semana 18 respecto a la situación basal en la variable principal.

Resultados de comparación de saxagliptina vs sitagliptina

Variable evaluada en el estudio	**Saxagliptina 100 mg/d (n: 403)**	**Sitagliptina 100mg/d (n: 398)**	**Diferencia media entre grupos**
Resultado principal - variación de HbA1c en la semana 18 respecto momento inicial (IC95%)	-0,42%	-0,59%	0,17% (0,06%;0,28**%**)
Resultados secundarios de interés - % pacientes con respuesta glicémica terapéutica (HbA1c < 6,5%)	105/399 (26,3%)	114/392 (29,1%)	-2,8% (-9,0%; 3,5%)
- % pacientes con HbA1c> 7% al inicio con respuesta glicémica (<7% en la semana 18).	97/294 (33,0%)	117/299 (39,1%)	-6,1% (-13,8%; 1,6%)
- Cambios respecto a momento inicial de:	n= 397	n= 392	
• Glucosa en ayunas	-0,60(-0,75;-0,44)	-0,90 (-1,06;-0,74)	0,3 (0,08;0,53)
• Insulina en ayunas	-0,5 (-5,9;5,0)	-3,0 (-8,4;2,5)	2,5 (-5,2;10,2)
• Glucagón en ayunas	-0,1(-0,9;0,7)	-1,0 (-1,8;-0,2)	0,9 (-0,2;2,0)
• Péptido C en ayunas	0,05 (0,00;0,09)	0,01 (-0,03;0,05)	0,04 (-0,02;0,10)
• Proinsulina en ayunas	-2,4 (-4,1;-0,7)	-3,4 (-5,1;-1,7)	1,0 (-1,4;3,4)
• Función de células beta	11,0 (7,8;14,1)	13,1 (10,0;16,3)	-2,2 (-6,6;2,3)

Resultados de seguridad

Variable de seguridad evaluada en el estudio	***Saxagliptina + metformina N (403)***	***Sitagliptina + metformina N (398)***	***RAR (IC 95%)*** Diferencia Riesgo Absoluto *****
Alguno	*47,1%*	*47,2%*	*-0,1%*
- Relacionado con tto	*5,2%*	*7,5%*	*-2,3%*
Serios	*7 (1,7%)*	*5 (1,3%)*	*0,4%*
- Relacionado con tto	*1 (0,2%)*	*2 (0,5%)*	*-0,3%*
• *Influenza*	*5,7%*	*5,8%*	*-0,1%*
• *ITU*	*5,7%*	*5,3%*	*0,4%*
• *Nasofaringitis*	*4,0%*	*4,0%*	-
• *Dolor de cabeza*	*2,7%*	*2,3%*	*0,4%*
• *Diarrea*	*2,5%*	*2,5%*	-
• *IRA*	*2,2%*	*1,0%*	*1,2%*
• *Náusea*	*1,7%*	*2,5%*	*-0,8%*
• *Artralgia*	*1,0%*	*2,3%*	*-1,3%*
• *Hipoglicemia*	*0,5%*	*2,5%*	*-2%*
• *Trastornos de piel y sc*	*3,2%*	*2,8% (1 evento mayor)*	*0,4%*
• *Variación de peso*	*2%*	*5%*	*-3%*
	-0,4 kg	*-0,4 kg*	-

Conclusiones

Se concluye la no inferioridad de saxagliptina frente a sitagliptina para las variables clínicas evaluadas

NI: no inferioridad, DC: doble ciego, A: aleatorizado, M: multicéntrico, P: asignación paralela, AB: abierto, IM: infarto miocardio, TIA: ataque isquémico transitorio, AUC: área bajo la curva, h: horas,

Tabla 2.

Variable evaluada en el estudio	Linagliptina 100 mg/d (n: 39)	Sitagliptina 100 mg/d (n :41)	Placebo (n :38)	Diferencia media entre grupos activos**
Diseño de comparación de linagliptina vs sitagliptina (EC NCT00716092)				
Tipo: A, DC, P, fase II, Alemania; tiempo: 28 días Pacientes: diabetes melllitus tipo 2 tratados previamente con un fármaco como máximo, hemoglobina glicada 6,5-10% a pesar del tratamiento con metformina. N: 201, entre 18-80 años, edad media 61,1 años, 86% varones Intervención: linagliptina 5 mg/d (n=40) vs sitagliptina 100 mg/d (n=41) vs placebo (n: 40). Criterios de exclusión: IM, ictus o TIA en los 6 meses previos, alteración hepática o insuficiencia renal (Cl cr< 50 mL/min), tratamiento en los 3 meses previos con sulfonilureas, glitazonas, análogos de GLP1, insulina, IDDP4 o fármacos antiobesidad El 98% finalizó el estudio, y las retiradas fueron falta de eficacia (2 en grupo placebo, 1 en linagliptina)				
Resultados				
Resultado principal - Cambios en glucosa media ajustada en relación a la HBAc1 en el día 28 ± error estándar (IC95%) (mg/mL)	-19,8 ± 2,9*	-26,1 ± 2,8	-0,1 ± 3,0	6,0(-1,7; 13,8)
- Cambio en AUC (0-2h) de GLP1 en día 28 respecto a situación basal ± error estándar (pmol *h/L)	18,5 ± 2,1*	15,3 ± 2,0	0,4 ± 2,1	2,8(-2,7; 8,2)
Resultados secundarios de interés - Glucosa plasmática en ayunas de día 28 respecto situación basal ± error estándar (mg/dL)	-10,9 ± 3,5*	-15,6 ± 3,1	-0,1 ± 3,6	5,2(-3,3; 13,8)
- Cambio en AUC (0-3h) de efecto sobre glucosa plasmática en día 28 respecto a situación basal ± error estándar (mg *h/dL) (IC95%) (mg/mL)	-98,4 ± 14,7*	-119,1 ± 13,3	8,1± 15,1	22,7(-14,0; 59,5)

NI: no inferioridad, DC: doble ciego, A: aleatorizado, M: multicéntrico, P: asignación paralela, AB: abierto, IM: infarto miocardio, TIA: ataque isquémico transitorio, AUC: área bajo la curva, h: horas,
* diferencia significativa respecto a placebo, ** sin poder estadístico para detectar diferencias

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

Los estudios disponibles permiten establecer la disponibilidad de un grupo de fármacos hipoglucemiantes con un mecanismo de acción de interés, por tener actividad farmacológica dependiente de las glucemias. No obstante, los resultados de los ensayos clínicos únicamente permiten conocer los efectos sobre variables subrogadas a corto o medio plazo, lo cual limita su utilidad práctica como alternativa a otros tratamientos existentes que tengan efectos conocidos a más largo plazo y sobre resultados finales.
Del mismo modo, la ausencia de estudios comparativos directos entre los distintos IDDP4 dificulta el discernimiento de diferencias entre ellos e invita a considerarlos como fármacos “mee too”.
Existe un número de EC realizados total o parcialmente en población asiática que alguna agencia reguladora no ha tenido en cuenta, debido a que los EC que tienen población caucásica y asiática muestran diferencias notables en la respuesta a placebo (muy superior en población caucásica), por lo cual las diferencias de los fármacos respecto al mismo llegan a ser inexistentes en este grupo étnico, mientras que la mezcla de resultados con los de población asiática magnifica los resultados obtenidos.

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

Existe una revisión sistemática Cochrane[9] (2008) sobre los IDDP4 que concluye: “Los inhibidores de DPP-4 poseen algunas ventajas teóricas sobre los tratamientos existentes con compuestos antidiabéticos orales, pero actualmente deben restringirse a pacientes individuales. Se necesitan con urgencia datos a largo plazo, especialmente sobre los resultados cardiovasculares y la seguridad, antes del uso generalizado de estos agentes nuevos. Se necesita más información sobre la relación riesgo-beneficio del tratamiento con inhibidores de DPP-4, que analice especialmente los efectos adversos sobre los parámetros de la función inmunitaria. Además, se necesitan datos a largo plazo que investiguen los parámetros orientados a los pacientes, como la calidad de vida relacionada con la salud, las complicaciones diabéticas y la mortalidad por todas las causas”.
Una revisión sistemática y metanálisis[10] concluye que:

- las gliptinas en global, comparadas con metformina **en monoterapia**, tenían un menor descenso de HbA1c (diferencia media 0,20, IC95% 0,08-0,32) y menor modificación ponderal (diferencia de media de 1,5, IC95% 0,9-2,11).
- **en uso combinado con metformina**, los DPP-4 fueron significativamente menos eficaces en la reducción de la HbA 1c que los agonistas de GLP-1 (0,49, IC95% 0,31-0,67), similares a pioglitazona (0,09, IC95% (-0,07)-0,24) y no presentaron ventajas frente a sulfonilureas (1,06, IC95% 0,98-1,14).
- Los IDD4 tienen un perfil favorable en variación de **peso corporal** comparados con sulfonilureas (diferencia media ajustada –1,92, IC95% (-2,34)-(-1,49)) o glitazonas diferencia media ajustada –2,96, IC95% (-4,13)-(-1,78)) pero no comparados con agonistas de GLP1 (diferencia media ajustada 1,56, IC95% 0,94-2,18).

- La incidencia de **hipoglicemias** es baja en cualquiera de las ramas de tratamiento de los ensayos clínicos que comparan IDDP4 con metformina como monoterapia, con una glitazona o una gliptina como tratamiento de segunda línea. En la mayoría de los ensayos clínicos comparando tratamientos combinados de metformina con sulfonilurea frente metformina con IDDP4, el riesgo de hipoglicemias fue superior en el primer grupo.
- La incidencia *de* **efectos adversos graves** fue inferior con IDDP4 que con pioglitazona. La incidencia de náuseas, diarreas, y vómito fue superior en pacientes que recibían metformina o un agonista de GLP1 que los que recibieron IDDP4. El riesgo de nasofaringitis, infección de tracto respiratorio superior (IRA) o infección de tracto urinario (ITU) no difiere entre IDDP4 y cualquiera de los comparadores activo.

Este metanálisis concluye que los IDPP 4 pueden alcanzar objetivos de HbA1c de forma similar a las sulfonilureas combinados con metformina en pacientes con diabetes tipo 2 que no alcanzan los objetivos glicémicos con metformina solo, con efectos neutrales en el peso corporal. No obstante, el alto coste unitario, muy superior al de los fármacos más antiguos y la incertidumbre acerca de su seguridad a largo plazo debe de ser considerada.

Otro estudio realizado sobre los ensayos clínicos y metanálisis[11] se resume en la tabla 3 (modificada agregando estudios específicos de saxagliptina y linagliptina disponibles pero no incluidos en el metanálisis por ser únicos):

Tabla 3

Grupo	Nº comparaciones	N	Inc. HbA1c (95% IC)*	OR % pacientes Hb1Ac < 7%	RR Hipoglicemia global (IC 95%)	Cambio en peso (IC95%)
Placebo vs						
Sitagliptina	12	2405/1802	-0,78(-0,93;(-0,63)#	3,15 (2,47;3,72)#	1,8 (0,61; 2,5)§	0,48 (0,19; 0,77)§
Vildagliptina	7	995/791	-0,69 (-0,92;(-0,45)#	3,29 (2,5; 4,01)#	2,2 (0,81; 5,41)§	1,08 (0,61; 1,50)§
Saxagliptina	5	769/752	-0,69(-1,0;(-0,37)#	2,81(2,31; 3,22)#	1,1(0,81;1,42) §	0,63(0,03;1,17)§
vs metformina						
Sitagliptina	2	250/253	0,21(-0,05;0,27) §	0,76 (0,42;1,10) #	-	1,0 (-0,6;2,7) #
Vildagliptina	2	826/548	0,31(0,12;0,48)¶	0,79(0,57;1,03) #	0,85(0,60;1,70) #	1,6(-0,1;3,0) §
vs glitazonas						
Sitagliptina	3	313/308	0,16(0,01;0,32) #	0,70(0,40;1,05) #	1,2(0,80;1,6) #	-2,2(-3,1;1,3) ¶
Vildagliptina	3	908/680	0,18(-0,10;0,46) #	0,83(0,55;1,04) #	0,69(0,40;1,1) #	-1,6(-2,1;-1,1) ¶
vs sulfonilurea						
Sitagliptina**	2	506/534	0,10(-0,90;0,46) #	0,92(0,70;1,14) §	0,35(0,14;0,95) #	1,7(-2,4;-0,9) #

* ajustado,**: glipizida, ***: glimepirida, #: I^2: 50-75%, §: I^2>75%, ¶: < 50%

Otra revisión[12] concluye que los IDDP por su perfil de seguridad pueden tener un papel en pacientes ancianos y con insuficiencia renal, aunque se requerirían estudios con diseño al efecto.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

En la GPC de American College of Physicians[13] se resumen los hallazgos clínicos y la fortaleza de la evidencia (entre paréntesis), de acuerdo con la clasificación GRADE para variables intermedias en la tabla 4.:

Tabla 4

Comparación	HbA1c	Peso/IMC	LDL col	HDL col	TG
Monoterapia vs monoterapia:					
Met vs IDPP-4	Favorece Met, (moderado)	Favorece Met, (moderado)	Favorece Met, (moderado)	No favorece ninguno, (bajo)	No favorece ninguno, (bajo)
TZD vs IDDP-4	Insuficiente	Insuficiente	Insuficiente	Insuficiente	Insuficiente
SU vs IDDP-4	No favorece ninguno, (bajo)	No claro, (bajo)	No favorece ninguno, (bajo)	No favorece ninguno, (bajo)	No favorece ninguno, (bajo)
IDPP-4 vs Meglitinida	Insuficiente	Insuficiente	Insuficiente	No claro, (bajo)	Insuficiente
IDPP-4 vs GLP-1 agonista	Insuficiente	Insuficiente	Insuficiente	Insuficiente	Insuficiente
Monoterapia vs terapia combinada					
Met vs Met + IDPP-4	Favorece combinación, moderada	No favorece ninguno, moderado	No claro, (bajo)	No claro, moderado	Favorece combinación, (bajo)
Terapia combinada vs terapia combinada					
Met+TZD vs Met +IDPP-4	No favorece ninguno, (bajo)	Favorece Met+IDPP-4, (bajo)	Insuficiente(1)	No claro, (bajo) (2) Insuficiente(1)	Favorece Met+sitagliptina, (bajo) (2), Insuficiente(1)
Met+SU vs Met +IDPP-4	No favorece ninguno, (bajo)	Favorece Met+IDPP-4, (bajo)	Insuficiente	Insuficiente	Insuficiente
Met +IDPP-4 vs Met + GLP-1 agonista	Met + GLP-1 agonista, (bajo)	Met + GLP-1 agonista, (bajo)	No claro, (bajo)	No favorece ninguno, (bajo)	No claro, (bajo)

(1): para comparación de TZD= pioglitazona, (2): para comparación de TZD= rosiglitazona

En la GPC de American College of Physicians[13] se resumen los hallazgos clínicos y la fortaleza de la evidencia (entre paréntesis), de acuerdo con la clasificación GRADE para efectos a largo plazo en la tabla 5.

Tabla 5

Comparación	Todas las causas de mortalidad	Mortalidad CV	Morbilidad CV y cerebrovascular	Nefropatía y neuropatía
Monoterapia vs monoterapia				
Met vs IDPP-4	No claro (bajo)	Insuficiente	Insuficiente	Insuficiente
TZD vs IDDP-4	Insuficiente	Insuficiente	Insuficiente	Insuficiente
SU vs IDDP-4	Insuficiente	Insuficiente	Insuficiente	Insuficiente
IDPP-4 vs Meglitinida	Insuficiente	Insuficiente	Insuficiente	Insuficiente
IDPP-4 vs GLP-1 agonista	Insuficiente	Insuficiente	Insuficiente	Insuficiente
Monoterapia vs terapia combinada				
Met vs Met + IDPP-4	No claro (bajo)	No claro (bajo)	No claro (bajo)	No claro (bajo)
Terapia combinada vs terapia combinada				
Met+ otro agente vs Met +IDPP-4	No claro (bajo)	No claro (bajo)	No claro, (bajo)	Insuficiente
TZD + otro agente vs Met +IDPP-4	Insuficiente	Insuficiente	Insuficiente	Insuficiente

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

En conjunto, según el metanálisis y revisión sistemática publicados[10], se suspenden significativamente menos tratamientos por efectos adversos con gliptinas que con metformina, producen menor alteración del peso corporal que una sulfonilurea o glitazona, pero más que un agonista de un GLP1. La asociación metformina +IDDP4 produjo menos hipoglucemias que la asociación metformina + sulfonilurea.
En los estudios realizados hasta la comercialización, los efectos adversos más frecuentes fueron las infecciones del tracto respiratorio superior y alteraciones gastrointestinales, además de las hipoglucemias cuando se asociaron a sulfonilureas o insulina, y los edemas en su asociación con glitazonas. Los más graves o potencialmente graves, en general de frecuencia aún desconocida, han sido las alteraciones inmunitarias, incluyendo reacciones de hipersensibilidad de tipo anafiláctico, angioedema o alteraciones exfoliativas de la piel, vasculitis cutánea, pancreatitis, alteraciones musculoesqueléticas tipo artralgias, y potencial incremento de riesgo de depresion, ideas autolíticas y suicidio[14]. Los casos de pancreatitis se han descrito con todos los IDDP4 en fase postcomercialización, con casos incluso graves y de tipo hemorrágico. Se consideran en global de incidencia desconocida con incidencia entre el 1 por 1000 y 1 por 100 pacientes tratados[15]. Tam-

bién está en estudio la relación con cáncer pancreático, y con cáncer de tiroides, habiéndose demostrado una considerable expansión de los compartimentos pancreáticos exocrinos y endocrinos, la primera acompañada de una considerable proliferación y displasia con evolución potencial a tumores neuroendocrinos[16].
Un análisis descriptivo realizado por el Institute for Safe Medication Practices[17], tomando como casos los efectos adversos serios comunicados a la FDA por los fármacos aprobados por la FDA que actúan sobre la GLP1 entre julio de 2011 y junio de 2012 (12 meses), exenatida, liraglutida, sitagliptina, saxagliptina y linagliptina, y como controles las comunicaciones de efectos adversos en pacientes con DM II y sulfonilureas de segunda generación o metformina, concluye que se observan más casos de signos de pancreatitis en los fármacos relacionados con GLP1: OR 28.5 (95% CI 17.4-46.4) para fármacos inyectables y OR 20.8 (95% CI 12.6-34.5) para fármacos orales, con mayor incidencia en cáncer de páncreas en los fármacos inyectables, posibilidad de relación con cáncer de tiroides solo para fármacos inyectables y mayor relación de efectos relacionados con hipersensibilidad, fundamentalmente en linagliptina, OR 7.7 (95% CI 4.2-13.8).

6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.

La FDA ha requerido investigación adicional relativas a la seguridad cardiovascular de saxagliptina[18] y linagliptina, en aplicación de los nuevos estándares aplicables a los fármacos hipoglucemiantes.
Institute for Safe Medication Practices recomienda una vigilancia de los efectos a largo plazo a la vista de los datos preliminares caso/control obtenidos en relación a otras alternativas para pancreatitis, cáncer de páncreas y cáncer de tiroides básicamente17. **En marzo de 2013 tanto la FDA como la EMA han anunciado reforzar la investigación de la posible relación entre fármacos relacionados la incretina administrados a pacientes con DM II y riesgo de pancreatitis o lesiones relacionadas con cáncer pancreático[19,20].**

6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

Descripción	SITAGLIPTINA	VILDAGLIPTINA	SAXAGLIPTINA	LINAGLIPTINA
Contraindicaciones absolutas	Alcoholismo, insuficiencia hepática grave, menores de 18 años. Hipersensibilidad al producto o alguno de sus componentes. Diabetes tipo 1 o con cetoacidosis diabética. Embarazo y lactancia. Alteraciones hepáticas moderadas/graves			
Precuauciones - Ancianos - Otros	Precaución en mayores 75 años (falta de datos) Riesgo de hipoglucemia con uso concomitante de sulfonilureas. Vigilar riesgo de conducción de vehículos y maquinaria peligrosa. Vigilancia de pancreatitis y exceso de infecciones urinarias o respiratorias			
Precauciones - IR - IH - IC - Otros	Reducción de dosis (moderada/grave) No recomendado (moderada/grave) No recomendado con clase funcional NYHA III-IV (sin experiencia clínica) Vigilar riesgo de vasculitis cutánea	No recomendado (moderada/grave) No administrar si ALT o AST > 3 veces LSN, ictericia o signos de disfunción hepática. Controles periódicos No recomendado con clase funcional NYHA III-IV (sin experiencia clínica) Monitorizar trastornos de piel, dolor abdominal agudo, intolerancia a lactosa, galactosa o absorción de glucosa	No recomendado (moderada/grave) No recomendado (moderada/grave) Intolerancia a lactosa, galactosa o absorción de glucosa.	
Interacciones				
⇓ su efecto	Tiazidas, corticosteroides, productos para tiroides, simpaticomiméticos (por efecto glucémico)			
			Inductores potentes del CYP3A4 como carbamacepina, dexametasona, fenobarbital, fenitoína y rifampicina puede disminuir el efecto reductor de la glucemia de saxagliptina y afectan a sus niveles (no los de su metabolito)	Inductores de glicoproteína P y del CYP3A4 (demostrado con rifampicina, no estudiado con
Efecto potencial sobre otros fármacos pero no se conoce relevancia clínica	Inhibidores de glicoproteína P (ej ciclosporina).		Los inhibidores potentes de CYP3A4 o CYP3A5 como ketoconazol o diltiazem aumentan sus niveles.	Inhibidores de glicoproteína P y del CYP3A4 (ej. ritonavir)
No afecta a	metformina, glibenclamida, simvastatina, rosiglitazona, warfarina o anticonceptivos orales	Digoxina, warfarina, pioglitazona, metformina, gliburida, amlodipino, ramipril, valsartan y simvastatina		Farmacocinética de metformina, glibenclamida, simvastatina, digoxina, anticonceptivos orales
Afecta a	Digoxina (⇑ ligeramente concentraciones). Se debe vigilar si existe riesgo de toxicidad			

6.5. Seguridad: prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco

El principal riesgo de error por el uso de estos fármacos es de duplicidad terapéutica cuando se utilicen asociaciones a dosis fíjas - disponible para todos ellos- con otros hipoglucemiantes, fundamentalmente metformina, sin suspender o sin aclarar debidamente que la asociación ya contiene metformina.

7. AREA ECONÓMICA

7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental.

Se realiza el cálculo del coste incremental considerando el tratamiento en AP, ya que tanto el uso de estos fármacos como los costes agregados por complicaciones (hipoglicemias) se refieren a este ámbito, suponiéndose que añade ingreso hospitalario en caso de casos severos. No se hacen consideraciones por posible diferencia de eficacia.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s			
	medicamento		
	Glimepirida Comp. 2 mg	**Sitagliptina** Comp. 100 mg	**Vildagliptina** Comp. 50 mg
Precio DDD : **(PVL+IVA) *** **(PVP + IVA)**	0,057 0,085	1,28 2,00	1,28-1,60 2 ,00-2,50
DDD (mg)	2	100	100
Posología habitual	1 mg/d hasta 6 mg/d (1 ó 2 dosis)	100 mg /d	50 mg/12 h
Coste tratamiento completo/ 100 usuarios/año en hospital (PVL+ IVA)	2.065,9	46.720,00	58.400,00
Coste tratamiento completo/100 usuarios/ año en AP (PVP+ IVA- 10% aportación)	2.792,25	65.700,00	65.700,00- 82.525,00
Costes asociados a hipoglucemia[21]/100 personas/año (€) :** 375 € * nº casos hipoglucemia 3500€ *nº casos hipoglucemia severa	5.600,00-6.300,00 0- 2.709,68	1.225,00 0-225,81	1.225,00 0-225,81
Coste global (€)/ año/100 personas (AP)*	8.392,25-11.801,93	66.925,00 - 67.150,81	66.925,00 - 83.975,81
Coste incremental (€)/ año (diferencial)/100 personas (AP) respecto a la terapia de referencia ****		55.123,07 – 58.758,56	55.123,07 – 75.583,56

* Sin considerar posibles ofertas ni descuentos de RDL 4/2010
**Costes asociados a hipoglucemia
***Suma del coste del tratamiento completo + costes asociados, tomando los datos de costes del Brito-Sanfiel y col[21] (2010), los datos de incidencia anual de hipoglucemias de los ensayos clínicos publicados de comparación directa de vildagliptina con glimepirida[49] (3,5% y 16% respectivamente), y linagliptina vs glimepirida[57] (3,5% y 18 % respectivamente, casos severos: 1 y 12 cada 750 pacientes en dos años, respectivamente), y presuponiendo que no existen diferencias de incidencia entre distintos IDDP, lo que es plausible por la proximidad de los datos disponibles.
****Diferencia de coste global respecto al fármaco evaluado

Con la información disponible el coste incremental de sitagliptina por cada 100 pacientes permitiría el tratamiento anual de 157 casos de hipoglicemia sin complicaciones o 15 casos de hipoglicemia severa.

7.4.Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.

La llegada al mercado de los IDDP4 ha supuesto una considerable desviación de inversión de recursos entre las distintas alternativas terapéuticas de los hipoglucemiantes orales, de forma que en 2012 se ha estimado que sus asociaciones con metformina han supuesto un 59,3% del importe y un 13,0% como monofármacos (total: 72,3% de importe), aunque su incremento medido en volumen de unidades (nº de Dosis Diarias Definidas) sólo han supuesto un 17,5% y 4,2% (total 21,7%).
A día de hoy, el coste del este grupo en el hospital es el derivado de la prolongación del tratamiento de los pacientes ambulatorios, y no se presupone ningún impacto extra por la inclusión en GFT.

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

Se tiene que discernir entre dos áreas de decisión en relación a estos medicamentos: 1) la posición del grupo farmacológico en relación al resto de hipoglucemiantes orales y 2) las diferencias entre fármacos dentro del grupo farmacológico.

1. Como grupo terapéutico y alternativa terapéutica en diabetes frente a alternativas ya existentes:
    - los IDDP son una alternativa en la terapia oral de la diabetes mellitus tipo II con mecanismo de acción interesante por ser dependiente del nivel de glicemia
    - No se les conoce su eficacia en la reducción de eventos cardiovasculares u otras complicaciones relacionadas con la diabetes, lo que debería limitar su uso y relegarlos a tercera opción terapéutica. Los datos disponibles hasta el momento muestran efecto neutro.
    - Como monofármacos no tienen mayor eficacia que la metformina en ninguna variable subrogada, por lo que no se consideran alternativa a la misma salvo circunstancias en las que no sea recomendable el uso de ésta (por ejemplo insuficiencia renal), y en ese caso como fármaco de 2ª o 3ª línea.
    - No existen datos suficientes para conocer su posición como monofármacos tomándolos como alternativa a sulfonilureas o glitazonas cuando la metformina no sea opción adecuada.
    - No parece existir ventaja como 2º fármaco asociado a metformina respecto a otras opciones, considerando las variables subrogadas de eficacia en diabetes.
    - Respecto a su seguridad, produce ligeramente menos hipoglucemias que sulfonilureas, menos efectos gastrointestinales que metformina y tienen efecto neutro sobre modificaciones ponderales. La EMA y la FDA están evaluando la posible relación de todos los fármacos que actúan sobre GLP1 (agonistas de GLP1 e IDDP4) con casos de pancreatitis y posible relación con cáncer de páncreas y tiroides en uso a largo plazo.
    - Su uso terapéutico se ha extendido ampliamente en los últimos 5 años, suponiendo en 2012 un incremento superior al 70 % de importe global del consumo en antidiabéticos orales en Atención Primaria del área III.
2. En relación a las diferencias de los fármacos dentro del grupo:
    - No se conocen diferencias de eficacia entre distintos IDPP4.
    - No existen diferencias de precio por DDD entre los distintos IDPP4, a excepción de la vildagliptina, que podría generar un 20% de incremento de gasto si se usara una presentación concreta.
    - Existen diferencias farmacocinéticas y en condiciones de administración de consecuencias clínicas indeterminadas (en IR, saxagliptina y vildagliptina no recomendadas, sitagliptina precisa ajuste de dosis y linagliptina no tiene restricción, en IH leve o moderada sólo existe información para sitagliptina y saxagliptina)
    - La posibilidad de diferencias en producción efectos adversos relacionados con hipersensibilidad y pancreáticos está en evaluación.

Propuestas

- Por su volumen de uso, sería adecuado disponer alguno de los fármacos para respetar el tratamiento crónico de pacientes ingresados.
- Dado el desconocimiento de diferencias de eficacia y seguridad ente distintos IDDP4, la opción más adecuada sería la que cuente con mayor experiencia de uso, que además será la primera que cuente con genéricos con una diferencia al menos de dos años (sitagliptina).
- Sitagliptina es la que cuenta con información para IR e IH (leve o moderada), sin requerir para este caso ajuste de dosis, por lo que se podría usar en mayor número de pacientes con mínimos errores de posología.
- Saxagliptina y linagliptina tiene información que justifica su consideración como equivalentes terapéuticos a la sitagliptina.
- En cualquier caso, dada la escasez de información clínica de sus efectos a largo plazo se debe trasmitir la información de que no suponen alternativa como monofármacos a la metformina y que debe extremarse la precaución de uso vigilando especialmente la aparición de efectos pancreáticos y de hipersensibilidad.

ANEXO I.- Compilación de ensayos clínicos de sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina y linagliptina

REF.	n	grupo	T (sem)	diseño	jadad	ADO	HbA1c basal (DE)	variación HbA1c (SD o IC95%)	DIF vs placebo	Dif vs mpara-´ activo	% HbA1c < 7 (DE)	NNT (IC 95%)	varia-ción de peso (DS)	% HG	NNH (IC95%)	% aban-donos tto	Tera-pia resca-te	NNT	COMENTARIOS
MONOTERAPIA																			
Raz (22)	193	sitagliptina	18	A, DB, P	3	-	8,04 (0,8)	-0,48 (-0,61;-0,35)	-0,60(-0,8 -0,39)		36	5 (4;10)	-0,6 (-1,0;-0.2)	1,5	67 (32;-500)		8,8 (100 mg)	-12 (-500;-6)	
	103	placebo					8,05 (0,9)	0,12 (-0,05;0,30)			15,5		-0,7 (-1,3;-0,1)	0			17,3		
Aschner (23)	229	sitagliptina	24	A, DB, P	3		8,01 (0,88)	-0,61 (-0,74;0,49)	-0,79(-0,96;-0,62)		41	4,2 (3,2;6,2)	-0,2 +/- 0,2	1,3	201 (44;-77)		8,8 (100 mg)	-9 (-19;-6)	
	244	placebo					8,03 (0,82)	0,18 (0,06;0,30)			17		-1,1+/-0,2	0,8			20,6		
Goldstein (24)	175	sitagliptina	24	A, DB, P	3		8,87 (0,99)	-0,66 (-0,83;-0,5)			20	9,2 (5,5;28,3) respecto a place-bo, -6 (-12; -4) respecto met	0	0,6			21	-10 (-59; -5), respecto a a place-bo; 12(6;77) respecto a met	
	165	placebo					8,68 (1)	0,17 (0,0;0,33)			9		-0,6	0,6			32		
	177	Metformina 2000					8,68 (0,9)	-1,13 (-1,29;-0,97)			38	3,4 (2,6;5,0)	-1,0	1,1	201(42;-72)		12	-5 (-9;-4)	
Pi-Sunyer (25)	91	vildagliptina	24	A, DB, P	3	naive	8,3 (0,8)	-0,8 (0,95)	-0,9 +/- 0,1		39,1	4 (3;8)	-0,4 (2,8)	0					
	92	placebo					8,5 (0,8)	0 (0,7)			14		-1,4 (3,7)	0					
Schweizer (26)	526	vildagliptina 100	52	A, DB, P	3	naive	8,7 (1,1)	-1,1 (2,2)		(0,28;0,65)	35	-10 (-25;-7)	0,3 (4,5)	0,6	501 (91; -153)	28%	6,7	19 (13;32)	Pérdidas por falta de eficacia: 6,7% (Vi) vs 1,2% (Met)
	524	Metformina <=2000					8,7 (1,1)	-1,4 (1,6)			45		-1,9 (4,8)	0,4		0,25	1,2		
Dejager (27)	92	vildagliptina 100	24	A, DB, P	3	naive	8,4 (0,8)	-0,9 (0,9)	-0,6+/- 0,2		27,5	9 (5; -334)	-0,8 (3,8)	0,6	167 (46;-100)	3,8			
	94	placebo					8,4 (0,8)	-0,3 (0,10			16		-1,4 (3,8)	0		3,8			

REF.	n	grupo	T (sem)	diseño	jadad	ADO	HbA1c basal (DE)	variación HbA1c (SD o IC95%)	DIF vs placebo	Dif vs mpara-tivo	% HbA1c < 7 (DE)	NNT (IC 95%)	varia-ción de peso (DS)	% HG	NNH (IC95%)	% aban-donos tto	Tera-pia resca-te	NNT	COMENTARIOS
MONOTERAPIA																			
Rosenstock (28)	154	vildagliptina	24	A, DB, P	4	naive	8,6 (1)	-1,1 (1,2)			42,5	-200 (10;-9)	0,2 (3,7)	0	-167 (167; -56)				
	161	pioglitazona					8,7 (1)	-1,4 (1,2)			43		1,5 (3,8)	0,6					
Rosenstock (29)	459	vildagliptina 1000	24	A, DB, P	3	naive	8,7 (1,1)	-1,1 (2,1)		0,2 (-1,1;0,39)	30	-13 (-200; -7)	-0,3 (4,2)	0,2	-500 (143; -91)				
No inferiori-dad 0,4%	238	Roxiglitazona 8					8,7 (1,1)	-1,3 (1,5)			38		1,6 (4,6)	0,4					
Bosi (30)	300	vildagliptina 100	24	A, DB, P	3	-	8,7 (1,02)	-1,1 (1,04)			40		-0,59 (3,7)	0,7	-29(23;-9)				
	294	metformina 2000					8,6 (0,9)	-1,4 (1)			43,5		-1,62 (3,7)	0,6					
Jadzinsky (31)	335	Saxagliptina	24	A, DB, P		naive	9,6 (1,3)	-1,7 (1,7)		-0,54 (-0,73; -0,35)	32,2	-11,04 (-6,0:-67,2)	-1,1	1,5	-40 (inf;-20)				
	328	Metformina					9,4 (1,3)	-2 (1,9)			41,1		-1,6	4					
Rosenstock (32)	103	Saxagliptina	24	A, DB, P		naive	8,0 (1,1)	-0,46 (1)			38	8 (4;84)	-0,1	5,2	-91 (19; -13)				
	92	placebo					7,9 (0,9)	0,19 (1)			24		-1,4	6,3					
Del Prato (33)	336	Linagliptina	24	A, DB, P	4		8 (0,05)	-0,69 (-0,85; -0,53)			25,2	7 (5;15)		0,3	-17 (-44; -11)				46% raza asiática
							≤7,5	-0,57 (-0,85; -0,3)											
							7,6-<8	-0,55 (-0,94;-0,16)											
							8- <9	-0,71 (-1; -0,42)											
							≥9	-1,0 (-1,42; -0,6)											
	167	placebo					8 (0,07)				11,6			0,6					

REF.	n	grupo	T (sem)	diseño	jadad	ADO	HbA1c basal (DE)	variación HbA1c (SD o IC95%)	DIF vs placebo	Dif vs mpara-tivo	% HbA1c < 7 (DE)	NNT (IC 95%)	varia-ción de peso (DS)	% HG	NNH (IC95%)	% aban-donos tto	Tera-pia resca-te	NNT	COMENTARIOS
MONOTERAPIA																			
Haak (34)	143	linagliptina 2,5 + met 500 dos veces dia	24	A, DB, P	3		8,7	-1,3 (-1,6; -1,1)						3,5		3,5	7,3		67% raza blanca
	143	linagliptina 2,5 + met 1000 dos veces dia						-1,7 (-2; -1,4)						0		2,1	4,3		
	142	linagliptina 5						-0,6 (-0,9; -0,3)						0		4,2	11,1		
	144	metformina 500 2 veces al día						-0,8 (-1; -0,6)						1,4		2,1	13,5		
	147	metformina 1000 2 veces al día						-1,2 (-1,5; -0,9)						4		4,1	8		
	66	linagliptina 2,5 + met 1000 dos veces dia		grupo abierto										1,5		6,1			
	72	placebo												1,4		6,9			
TERAPIA DOBLE																			
Bergenstal (35)	166	sitagliptina	26	A, DB, P		met	8,5 (1,2)	-0,9 (1,2)			30		-0,8 (3,6)	3	51 (21;-100)				
	160	exenatida					8,6 (1,2)	-1,5 (0,9)			57		-2,3 (3,8)	1					
	165	pioglitazona					8,5 (1,1)	-1,2 (0,9)			43		2,8 (3,6)	1					
Pratley (36)	219	sitaglipti-na100	26	A, AB, P	3	met	8,5 (0,7)	-0,9 (-1,03;-',77)		inv -0,60 (-0,77;-0,43)	24	-4 (-3;-5)	-0,96 (-1,50; -0,42)	5					
	218	liraglutida 1-8					8,4 (0,7)	-1,5 (-1,63;-1,37))			54		-3,38 (-3,91;-2,84))	5					

REF.	n	grupo	T (sem)	diseño	jadad	ADO	HbA1c basal (DE)	variación HbA1c (SD o IC95%)	DIF vs placebo	Dif vs mpara-ˈ activo	% HbA1c < 7 (DE)	NNT (IC 95%)	varia-ción de peso (DS)	% HG	NNH (IC95%)	% aban-donos tto	Tera-pia resca-te	NNT	COMENTARIOS
TERAPIA DOBLE																			
Charbonnel (37)	453	sitagliptina	24	A, DB, P	3	met	7,9 (0,81)	-0,67 (-0,77;-0,57)	-0,65 (-0,77;-0,53)		47,0	4 (3;5)	-0,6	1,3	-125(77;-35)	10,4	4,5	-12 (-25;-8)	
	224	placebo					8,03 (0,82)	-0,02 (-0,15;0,10)			18,3		-0,6	2,1		19	13,5		
Rosenstock (38)	163	sitagliptina	24	A, DB, P	3	pio	8,1 (0,8)	-0,85 (-0,98;-0,72)	=-0,70 (0,85;-0,54)		45,4	5(4;9)	1,8 (1,1;2,4)	1,1	91 (38;-200)	14,8	6,9	-15 (-167;-8)	Diferencia de aban-donos por EA sign, NNT: 91
	174	placebo					8 (0,8)	-0,15 (-0,28;-0,03)			23		1,5 (0,9;2,2)	0		11	14		
Hermansen (39)	222	sitagliptina	24	A, DB, P	4	su/ met + su	8,34 (0,76)	-0,45 (-0,57;-0,34)	-0,74 (-0,90; -0,57)		17,1	9 (6;16)	-0,8 (0,4;1,2)	12,2	10 (7;18)	16,6	11,3	-8 (-16;-5)	
	219	placebo					8,34 (0,74)	0,28 (-0.28;-0,03)	-0,89 (-1,10;-0,68) terapia triple vs placebo+ terapia doble		4,8		-0,4 (-0,8;0,1)	1,8		18,2	24,7		
Nauck (40)	382	sitagliptina	52	A, DB, P	3	met	7,48 (0,76)	-0,51 (-0,60;-0,43)	0,04(-0,04; 0,13)		63		-1,5 (-2,0;-0,9))	0,2	90,2 (50,7;1173)		15	21,3(11,8;105,6)	
	411	glipizida dosis media 10,3					7,52 (0,85)	-0,56 (-0,64;-0,47)			59		1,1 (0,5;1,6)	1,2			10		
Raz (41)	95	sitagliptina	30	A, DB, P	3	met	9,3 (0,9)	-1,0 (-1,2;-0,80)	-1,0 (-1,4;-0,6)		22,1		-0,5	1		14,9	26,9		
	95	placebo					9,1 (0,8)	0 (-0,2;0,3)			3,3		-0,5	0					
Derosa (42)	75	sitagliptina	52	A, DB, P		pio	8,5 (0,9)	-1,4 (0,6)			50		-1,6 (2,5)	ND					
	76	metformina					8,4 (0,8)	-1,4 (0,6)			50		-2,4 (2,5)	ND					
Rigby (43)	56	sitagliptina	16	A, AB, P		met	8,17 (0,91)	-0,4 (0,95)			27		-1,15	nd					
	56	roxiglitazona					8,06 (0,75)	-0,6 (0,9)			35		0,26	nd					

REF.	n	grupo	T (sem)	diseño	jadad	ADO	HbA1c basal (DE)	variación HbA1c (SD o IC95%)	DIF vs placebo	Dif vs mpara-activo	% HbA1c < 7 (DE)	NNT (IC 95%)	varia-ción de peso (DS)	% HG	NNH (IC95%)	% aban-donos tto	Tera-pia resca-te	NNT	COMENTARIOS
TERAPIA DOBLE																			
Scheen (44)	343	sitagliptina	18	A, DB, P		met	7,7 (0,9)	-0,62 (0,75)			39		-0,4	2,8					
	334	saxagliptina					7,68 (0,95)	-0,52 (0,7)			33		-0,4	3,2					
Garber (45)	136	vildagliptina 100	24	A, DB, P	3	pio	8,7 (1,29)	-1,0 +/-0,1			36		2,7 (3,4)	0,6					
	138	placebo					8,7 (1,2)	-0,3 +/-0,1			15		1,4 (4,7)	1,9					
Bosi (46)	143	vildagliptina	24	A, DB, P	3	met	8,4 (1)	-0,9 (1,19)			38		0,2 (3,5)	0,54					
	143	placebo					8,3 (0,9)	0,2 (1,19)			16		-0,1 (3,5)	0,54					
Garber (47)	132	vildagliptina	24	A, DB, P	4	su	8,6 (1)	-0,63 (1,03)	-0,70+/-0,13		25		1,3 (3,4)	3,6					
	144	placebo					8,5 (1)	0,07 (1,08)			12		-0,4 (3,6)	0,6					
Bolli (48)	295	vildagliptina	24	A, DB, P no Inferiori-dad margen HbA1c	3	met	8,4 (1)	-0,88 (0,86)		-0,10 (-0,05;0,26)	27		0,3 (3,2)	0,34					Edema periférico 8% grupo Vi vs 6,1% grupo PI, se demostró la no inferioridad en variación de Hb1ac pero no para glicemia en ayunas
	281	pioglitazona					8,4 (0,9)	-0,98 (1)			36		1,9 (3,3)	0					
Ferranninni (49)	1118	vildagliptina	52	A, DB, P		met	7,3 (0,64)	-0,44 (0,66)			54		-0,23 (3,6)	3,5					
	1072	glimepirida					7,5 (0,64)	-0,53 (0,65)			55		1,56 (3,9)	16					
Goodman (50)	119	vildagliptina	24	A, DB, P		met	8,5 (1)	-0,66 (1,2)			27		0,06	0,8					
	117	placebo					8,7 (1,1)	0,17 (1,2)			6		-0,69	0					
Defronzo (51)	186	saxagliptina	24	A, DB, P	5	met	8,1 (0,8)	-0,69 (0,95)	-0,83 (-1,02;-0,63)		43,5		-0,87	0,5					
	175	placebo					8,0 (0,8)	0,13 (0,94)			17		-0,92	0,6					

REF.	n	grupo	T (sem)	diseño	jadad	ADO	HbA1c basal (DE)	variación HbA1c (SD o IC95%)	DIF vs placebo	Dif vs mpara-tivo	% HbA1c < 7 (DE)	NNT (IC 95%)	varia-ción de peso (DS)	% HG	NNH (IC95%)	% aban-donos tto	Tera-pia resca-te	NNT	COMENTARIOS
TERAPIA DOBLE																			
Hollander (52)	183	saxagliptina	24	A, DB, P		pio 30-45 / roxi 4-8	8,4 (1,1)	-0,94 (1,3)	-0,63 (-0,84; -0,42)		41		1,4	2,7					
	180	placebo					8,2 (1,1)	-0,3 (1,2)			26		0,9	3,8					
Chacra (53)	250	saxagliptina	24	A, DB, P	3	gli	8,5 (0,9)	-0,64 (0,7)		-0,72 (-0,88, -0,56)	23		0,8	0,8					
	264	placebo					8,4 (0,9)	0,08 (0,7)			9		0,3	0,7					
Göke 2010 (53) no inferiori-dad	428	saxagliptina	52	A, DB, P	5	met	7,46 (0,9)	-0,74 (0,65)		0,06 (-0,05;0,16)	43		-1,1 (4,1)	3					
	430	glipizida 5- 20					7,5 (0,9)	-0,8 (0,65)			48		1,1 (4,1)	36,3					
Scheen (8)	343	sitagliptina	18	A, DB, P		met	7,7 (0,9)	-0,62 (0,75)			39		-0,4	2,8					
	334	saxagliptina					7,68 (0,95)	-0,52 (0,7)			33		-0,4	3,2					
Taskinen (55)	525	linagliptina	24	A, DB, P	3	met>1500	8,1	-0,64 (-0,78, -0,5)			26	6 (4; 9)		0,6	45(25;251)	1,5	8	9 (7;18)	20% pacientes raza asiática
	177	placebo									9			2,8		1,7	19		
Gomis (56)	259	linagliptina 5	24	A, DB, P	5	pio	8,59	-0,51 (-0,71;-0,3)			42,9	8(4;43)	2,3	1,2	83 (39;-1000)	1,5	7,9	-15 (334;-8)	25% asiáticos. Efecto en europeos conside-rado no clinicamente relevante (mayor efecto placebo)
	130	placebo					8,59				30,5		1,2	0		4,6	14,1		
Gallwitz (57)	777	linagliptina 5	104	A, DB, NI	5	met > 1500		-0,16	0,20 IC97,5 (0,09; 0,30)		30	-15(-59;-9)	-1,4	7 (grave 1 pac)	-4(-4; -3)	8	25	28 (13; -100)	85% raza blanca
	775	glimepirida 1 a 4						-0,36			35		1,3 (NS)	36 (grave 12 pa-cientes)		11	21		

REF.	n	grupo	T (sem)	diseño	jadad	ADO	HbA1c basal (DE)	variación HbA1c (SD o IC95%)	DIF vs placebo	Dif vs mpara-activo	% HbA1c < 7 (DE)	NNT (IC 95%)	varia-ción de peso (DS)	% HG	NNH (IC95%)	% aban-donos tto	Tera-pia resca-te	NNT	COMENTARIOS
TERAPIA TRIPLE																			
Owens (58)	793	linagliptina 5	24	A, DB, P	3	met>1500+ su	8,1	-0,62 (-0,73, -0,5)			29,2	5 (4; 6)	0,27	22,7	1,64 (1,14; 2,38)	2,9	5,4	13,5 (8,5;32,5)	51,7% pacientes asiáticos, 46,6% caucásicos
	265	placebo					8,1				8,1		-0,06	14,8		1,9	13		
Hermansen (59)	222	sitagliptina	24	A, DB, P	4	su/ met + su	8,34 (0,76)	-0,45 (-0,57;-0,34)	-0,74 (-0,90; -0,57) -0,89 (-1,10;-0,68) terapia triple vs placebo+ terapia doble		17,1	8,2(5,5;15,5)	-0,8 (0,4;1,2)	12,2	9,7 (6,7;17,6)	16,6	11,3		
	219	placebo					8,34 (0,74)	0,28 (-0.28;-0,03)			4,8		-0,4 (-0,8;0,1)	1,8		18,2	24,7		
CON INSULINA																			
Barnett (60	304	saxagliptina 5	24	A, DB, P	5	met	8,7 (0,90)	-0,73 (0,054)	-0,41 (-0,59,-0,24)		17,3	10 (7;21)	0,39 (0,151)	17,3 (5,3 confir-mada, 3 eventos mayores)	51 (18; -56)	1,3	22,7	-12 (1001; -6)	
	151	placebo					8,6 (0,86)	-0,32 (0,074)			6,7		0,18 (0,209)	6,7 (3,3 confir-mada, 2 eventos mayores)		2	31,8		

Ref: referencia, T: tiempo, sem: semana, A: aleatorizado, DB: doble ciego, P: controlado con placebo, NNT: número necesario para tratar, DE: desviación estándar, ADO: antidiabético oral, met: metformina, su:sulfonilurea, pio: pioglitazona, roxi:roxiglitazona, gli: glitazona, IC 95%: intervalo de confianza 95%, HG: hipoglucemia, Fuentes: [22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60]

9.- BIBLIOGRAFÍA.

[1] Nisal K, Kela R, Khunti K, Davies MJ. Comparison of efficacy between incretein-based therapies for type 2 diabetes mellitus. BMC Medicien. 2012;10: 152

[2] Comisión de evaluación de medicamentos – Servei de salud – Govern de les Illes Baleares. Sitagliptina. Diabetes Mellitus tipo II. Informe de evaluación Génesis – SEFH [Internet]; septiembre 2008 [accedido el 14 de marzo de 2013]. Disponible en: http://elcomprimido.com/EVALUACION/pdf/sitagliptina_largo.pdf

[3] Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg G, Davidson J, et al. N Eng J Med. 2013;369:1317-26.

[4] Johansen OE, Neubacher D, Eynatten M, Pate S and Woerle H-J. Cardiovascular safety with linagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pre-specified, prospective, and adjudicated meta-analysis of a phase 3 programme. Johansen et al. Cardiovascular Diabetology 2012, 11:3

[5] Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. CPMP/EWP/1080/00 Rev. 1. 14 May 2012. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf

[6] Mohan V, Yang W, Son H-Y, Xu L, Noble L, Langdon RB, Amatruda JM, Stein PP, Kaufman KD. Efficacy and safety of sitagliptin in the treatment of patients with type 2 diabetes in China, India, and Korea. Diabetes Reserarch and Clinical Practice. 2009; 8 3:106 – 116.

[7] Sitagliptin Study 014 Investigators. Once-daily sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, for the treatment of patients with type 2 diabetes. Curr Med Res Opin.Curr Med Res Opin. 2007;;23:1329-39.

[8] Scheen AJ, Charpentier G, Ostgren CJ, Hellqvist A, Gause-Nilsson I. Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Metab *Res Rev* 2010; 26: 540–549.

[9] Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch CL. Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) para la diabetes mellitas tipo 2 (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: http://www.update-software.com. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

[10] Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, Matthews DR, Tsapas A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2012;344:e1369.

[11] Esposito K, Cozzolino D, Bellastella G, Maiorino MI, Chiodini P, Ceriello A et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and HbA1c target of <7% in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials Diabetes, Obesity and Metabolism 13: 594–603, 2011.

[12] Scheen AJ. DPP-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes: A critical review of head-to-head trials. Diabetes & Metabolism. 2012; 38: 89–101

[13] Qaseem A, Humphrey LL, Sweet DE, Starkey M, Shekelle P. Oral Pharmacologic treatment of type 2 diabetes mellitus: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2012; 156: 218-231.

[14] Seguridad de gliptinas. R.A.M.. 2011[consultado el 16/1/2013];18(1):1-3. Disponible en: https://seguridadmedicamento.salud.madrid.org

[15] Risk of acute pancreatitis with “gliptins”. DTB Select. 2012 [Internet]; 50(12)[accedido el 30/1/2013]:134. Disponible en: http://dtb.bmj.com/content/50/12.toc

[16] Butler AE, Campbell-Thompson M, Gurlo T, Dawson DW, Akitson M, Butler PC. Marked Expansion of Exocrine and Endocrine Pancreas with Incretin Therapy in Humans with increased Exocrine Pancreas Dysplasia and the potential for Glucagon-producing Neuroendocrine Tumors. Diabetes. 2013; 62: 2595-2604.

[17] Quarterwatch Project Team. Perspectives on GLP-1 agents for diabetes. Quarterwatch [accedido el 25 de abril de 2012]. 2012; Apr. Disponible en: http://www.ismp.org/quarterwatch/pdfs/2012Q3.pdf

[18] U.S. Food and Drug Administration: Onglyza: NDA approval 2009 [article online]. Available from www.accessdata.fda.gov/drugsatfdadocsappletter2009022350s000ltr.pdf. Accessed

[19] U.S. Food and Drug Administration. FDA investigating reports of possible increased risk of pancreatisis and pre-cancerous findings of the pancreas from incretin mimetic drugs for type 2 diabetes. FDA Drug Safety Communication: 2013. http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm343187.htm (http://www.fda.gov/Drugs /DrugSafety/ucm343187.htm) (accedido el 22 de marzo de 2013).

[20] European Medicines Agency. European Medicines Agency investigates findings on pancreatic risks with GLP-1-based therapies for type-2 diabetes. European Medicines Agency, 2013. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/03/news_detail_001753.jsp& mid=WC0b01ac058004d5c1 (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/03/news_detail_001753.jsp& mid=WC0b01ac058004d5c1) (accedido el 3 de abril 2013).

[21] Brito-Sanfiel M, Diago-Cabezudo J, Calderon A. Economic impact of hypoglycemia on healthcare in Spain. Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res. 2010; 10:649-660.
[22] Raz I, Hanefeld L, Xu L, Caria C, Williams-Herman D, Khatami H. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetologia 2006; 49: 2564-71.
[23] Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK, Sanchez M, Mickel C, Williams-Herman DE. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2006; 29: 2632-7.
[24] Goldstein BJ, Feinglos MN, Lunceford JK, Johnson J, Williams-Herman DE. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl petptidase-4-inhibitor and metformin on glycemic control in patients with 2 diabetes. Diabetes Care 2007;30:1979-87.
[25] Pi-Sunyer FX, Schweizer A, Mills D, Dejager S. Efficacy and tolerability of vildagliptin monotherapy in drug-naive patients with type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2007; 76: 132–138.
[26] Schweizer A, Couturier A, Foley J, Dejager S. Comparison between vildagliptin and metformin to sustain reductions in HbA(1c) over 1year in drug-naïve patients with Type 2 diabetes. Diabet Med. 2007; 24(9):955-61
[27] Dejager S, Razac S, Foley E, Schweizer A. Vildagliptin in drug-naïve patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized, placebo-controlled, multiple-dose study. Horm Metab Res 2007; 39: 218-223.
[28] Rosenstock J, Kim SW, Baron MA, Camisasca RP, Cressier F, Couturier A, et al. Efficacy and tolerability of initial combination therapy with vildagliptin and pioglitazone compared with component monotherapy in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2007;9:
175–85.
[29] Rosenstock J, Baron MA, Dejager S, Mills D, Schweizer A. Comparison of vildagliptin and rosiglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2007; 30 (2): 217-223.
[30] Bosi E, Camissasca EP, Collober C, Rochotte E, Garber AJ. Effects of vildagliptin on glucosa control over 24 weeks in patientes with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. Diabetes Care 2007; 30(4): 890-5.
[31] Jadzinsky M, Pf ¨ utzner A, Paz-Pacheco E, Xu Z, Allen E, Chen R. Saxagliptin given in combination with metformin as initial therapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes compared with either monotherapy: a randomized controlled trial. Diabetes Obes Metab 2009;
11: 611–622.
[32] Rosenstock J, Sankoh S, List JF. Glucose-lowering activity of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in drug-naive patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2008; **10**: 376–386.
[33] Del Prato S, Barnett AH, Huisman H, Neubacher D, Woerle HJ, Dugi KA. Effect of linagliptin monotherapy on glycaemic control and markers of beta-cell function in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized controlled trial. Diabetes Obes Metab 2011;13:258–67.
[34] Haak T, Meinicke T, Jones R, Weber S, Von Eynatten M, Woerle HJ. Initial combination of linagliptina and metformin improves glycaemic control in type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Diabetes Obes Metab.2012; 14:565-74
35 Bergenstal RM, Wysham C, MacConell L et al. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus sitagliptin or pioglitazone as an adjunct to
metformin for treatment of type 2 diabetes (DURATION-2): a randomised trial. Lancet 2010; 376: 431–439.
[36] Pratley RE, Nauck M, Bailey T et al. Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. Lancet 2010; **375**: 1447–1456.
[37] Charbonnel B, Karasik A, Wu M, Meininger G. Efficacy and safety of the dipedtidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. Diabetes Care. 2006;29:2638-2643.
[38] Rosenstock J, Brazg R, Andryuk Pj, Lu K, Stein P. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 Inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: a 24 week, multicenter, randomized, double blind, placebo controlled, parallel group study. Clinical Therapeutics. 2006; 28(10): 1556-1568.
[39] 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. Diabetes Obes Metab. 2007;9(5) :733-45
[40] Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L Stein PP. Efficacy and safety of the dipetidyl 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: 194-205.
[41] Raz I, Chen Y, Wu M et al. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. Curr Med Res Opin 2008; **24**: 537–550.
[42] Derosa G, Maffioli P, Salvadeo SA, Ferrari I, Ragonesi PD, Querci F, et al. Effects of sitagliptin or metformin added to pioglitazone monotherapy in poorly controlled type 2 diabetes mellitus patients. Metabolism 2010;59:887–95.
[43] Rigby SP, Handelsman Y, Lai YL, Abby SL, Tao B, Jones MR. Effects of colesevelam, rosiglitazone, or sitagliptin on glycemic control and lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by metformin monotherapy. Endocr Pract 2010; 16: 53–63.

[44] Scheen AJ, Charpentier G, Ostgren CJ, Hellqvist A, Gause-Nilsson I.Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Metab Res Rev 2010;26:540–9.
[45] Garber AJ, Schweizer A, Baron MA, Rochotte E, Dejager S. Vildagliptin in combination with pioglitazone improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes mailing thiazolidinedione monotherapy: a randomized, placebo-controlled study. Diabetes Obes Metab 2007; 9:166-174.
[46] Bosi E, Camissasca EP, Collober C, Rochotte E, Garber AJ. Effects of vildagliptin on glucosa control over 24 weeks in patientes with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. Diabetes Care 2007; 30(4): 890-5.
[47] Garber AJ, Foley JE, Banerji MA, Ebeling P, Gudbjörnsdottir S, Camisasca RP, et al. Effects of vildagliptin on glucose control in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with a sulphonylurea. Diabetes Obes Metab. 2008 Feb 18. [Epub ahead of print]. doi: 10.1111/j.1463-1326.2008.00859.x.
[48] Bolli G, Dotta F, Rochotte E, Cohen SE. Efficacy and tolerability of vildagliptin vs pioglitazone when added to metformin: a 24- week, randomized, double blind study. Diabetes Obes Metab 2008 ; 10 : 82-90
[49] Ferranninni E, Fonseca V, Zinman B, Matthews D, Ahrén B, Byiers S et al. Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy. Diabetes Obes Metab. 2009;11:157-66.
[50] Goodman M, Thurston H, Penman J. Efficacy and tolerability of vildagliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy.Horm Metab Res. 2009;41:368-73.
[51] DeFronzo RA, Hissa MN, Garber AJ, Gross JL, Duan RY, Ravichandran S y col. The Efficacy and Safety of Saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled Type 2 Diabetes wtih metformin alone. Diabetes Care. 2009;32(9):1649-1655.
[52] Hollander P, Li J, Allen E, Chen R. Saxagliptin added to a thiazolidinedione improves glycemic control in patients with type 2 diabetes and inadequate control on thiazolidinedione alone. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:4810–9.
[53] Chacra AR, Tan GH, Apanovitch A, Ravichandran S, List J, Chen R. Saxagliptin added to a submaximal dose of sulphonylurea improves glycaemic control compared with uptitration of sulphonylurea in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. Int J Clin Pract 2009;63:1395–406.
[54] Göke B, Gallwitz B, Eriksson J, Hellqvist A, Gause-Nilsson I. Saxagliptin is non-inferior to glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: a 52-week randomised controlled trial. Int J Clin Pract 2010;64:1619–31.
[55] Taskinen et al. Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Diabetes, Obesity and Metabolism 2011; 13: 65–74.
[56] Gomis R, Owens DR, Taskinen MR, Del Prato S, Patel S, Pivovarova A et al. Long-term safety and efficacy of linagliptina as monotherapy or in combination with other oral glucose-lowering agents in 2121 subjects with type 2 diabetes: up 2 years exposure in 24-week phase III trials followed by a 78-week open-label extension. Int J Clin Pract.2012;66(8);731-40.
[57] Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T, Bhattacharya S, Pattel S, von Eynatten S et al. 2-year efficacy and safety of linagliptina compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non inferiority trial. Lancet.2012; 380 (9840): 475-83
[58] Owens et al. Efficacy and safety of linagliptin in persons with Type 2 diabetes inadequately controlled by a combination of metformin and sulfphonylurea: a 24-week randomized study. Diabet Med 2011; 28:1352-1361.
[59] 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. Diabetes Obes Metab. 2007;9(5) :733-45.
[60] 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 & Opinion. 2012; 28,: 513-523.