



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

INCLUSIÓN DE POBLACIÓN ANCIANA EN ENSAYOS CLÍNICOS QUE EVALÚAN TRATAMIENTOS PARA DIABETES MELLITUS TIPO 2

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2020

Autor: Irene Martínez Molina
Modalidad: Revisión bibliográfica
Tutor/es: Blanca Juana Lumbreras Lacarra

RESUMEN

Objetivo: El objetivo principal de este trabajo es evaluar si las personas de edad avanzada son incluidas en ensayos clínicos de fase III en los que se evalúa la eficacia/seguridad de metformina para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

Metodología: Se ha realizado una revisión bibliográfica de las siguientes bases de datos biomédicas: PubMed, Scopus y Embase. Han sido seleccionados los artículos más relevantes publicados en los últimos años, centrados en los ensayos clínicos fase III que evalúan la eficacia/seguridad de metformina en el tratamiento de DM2.

Resultados: Se seleccionaron un total de 128 ensayos clínicos, de los que finalmente 32 cumplían los criterios de inclusión. El tamaño muestral incluido tenía un rango de 143-2705 (mediana 520). En cuanto a los criterios de selección, la mayoría de los estudios (25, 78%) no estableció un límite superior de edad. Los criterios de exclusión se centraron en enfermedades cardiovasculares (26, 81%), renales (24, 75%) o hepáticas (16, 50%). La media de edad de los pacientes incluidos oscilaba entre 50 y 59 años y el porcentaje de pacientes mayores de 65 años variaba entre 13 y 21,9%. La mayoría de estudios incluían pacientes con duración de DM2 de 5 a 10 años (15, 47%) y no presentaban otro tratamiento.

Conclusión: La población de edad avanzada se ha visto infrarrepresentada en los ensayos clínicos seleccionados. Además, los pacientes finalmente incluidos en los ensayos clínicos son pacientes sin comorbilidades ni polifarmacia, ya que los criterios de inclusión y exclusión descartan a participantes con estas características. Por lo tanto, la población seleccionada en los ensayos clínicos no refleja la población real que sufre DM2.

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 2, metformina, ensayos clínicos fase III, ancianos.

Objective: The main objective of this work is to evaluate if elderly people with type 2 diabetes mellitus are included in phase III clinical trials in which metformin is evaluated

Methodology: A bibliographic review of the following biomedical databases has been carried out: PubMed, Scopus and Embase. The most relevant articles published in recent years have been selected, focusing on phase III clinical trials evaluating the efficacy / safety of metformin of the treatment of type 2 diabetes mellitus.

Results: A total of 128 clinical trials were selected, of which 32 finally met the inclusion criteria. The included sample size ranged between 143-2705 (median 520). Regarding the selection criteria, most of the studies (25, 78%) did not establish an upper age limit. Exclusion criteria focused on cardiovascular (23, 72%), kidney (24, 75%) or liver (16 50%) diseases. The mean age of the included patients ranged from 50 to 59 years and the percentage of patients older than 65 years ranged from 13 to 21.9%. Most of the studies included patients with DM2 duration from 5 to 10 years (15, 47%) and had no other treatment.

Conclusion: The elderly population has been underrepresented in the selected clinical trials. Furthermore, the patients finally included in the clinical trials are patients without comorbidities or polypharmacy since the inclusion and exclusion criteria excluded participants with these characteristics. Therefore, the population selected in clinical trials is not identified with the actual population with DM2.

Key words: Type 2 diabetes mellitus, metformin, phase III clinical trials, elderly.

INTRODUCCIÓN

Actualmente, debido al incremento de la esperanza de vida y a una baja tasa de natalidad en nuestra sociedad, se ha producido un aumento del porcentaje de personas mayores, lo que ha llevado a un envejecimiento de la población. Como consecuencia, también ha aumentado el número de pacientes con enfermedades crónicas, así como la cantidad de pacientes polimedicados. Debido a los factores mencionados han aparecido dificultades a la hora de prescribir ciertos fármacos, ya que han aparecido problemas graves relacionados con el uso de medicamentos en personas ancianas (cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos) y, a su vez, debido al aumento de la comorbilidad y de la polimedicación aumenta la probabilidad de que surja alguna interacción entre distintos fármacos. A medida que la edad de una persona aumenta, aumenta el riesgo de que aparezcan resultados adversos por el uso de medicamentos (1).

Debido a la complejidad que supone este aumento considerable del número de procesos crónicos en nuestra sociedad, ha surgido una ineficaz adaptación de los sistemas de salud. Además de esto, resulta complicado decidir cuál será el mejor tratamiento para nuestro paciente anciano ya que la mayoría de ensayos clínicos no representan a esta población. De hecho, siendo la población geriátrica la más representativa de la mayoría de enfermedades crónicas, debería ser el grupo más representativo en ensayos clínicos dedicados al estudio de medicinas para este tipo de enfermedades. El problema sigue siendo que en la mayor parte de ensayos clínicos no existe una clara evidencia de la inclusión de esta población (2). Los ensayos clínicos deberían incluir a aquella población que finalmente se va a ver beneficiada de los medicamentos estudiados. Sin embargo, nos encontramos con que ciertas poblaciones, no solo las personas de edad avanzada, normalmente están infrarrepresentadas en los ensayos clínicos, como por ejemplo mujeres, niños, ciertos grupos étnicos y pacientes con enfermedades crónicas (3).

La participación de personas ancianas es limitada debida a ciertos factores como son el deseo de los ancianos de participar, la polimedición del paciente, su deterioro cognitivo, etc. (4, 5). Las personas de edad avanzada son excluidas de la fase I de la mayoría de ensayos clínicos debido a la elevada toxicidad producida por la gran parte de los medicamentos que se estudian y, por razones similares, son excluidos de la fase II. Las guías internacionales de buena práctica clínica sugieren que los adultos de 65 años o más deberían ser incluidos en la fase III. Sin embargo, estas guías son aplicadas mínimamente y, por tanto, la fase III no proporciona información adecuada de la respuesta de la medicación en la población anciana. Como consecuencia de lo expuesto anteriormente, resultará que la población real que va a recibir el tratamiento no se incluye en los ensayos clínicos (4).

Existen numerosos estudios relacionados con la exclusión de los ancianos en diferentes ensayos clínicos, ya que es una situación que se produce con bastante frecuencia. Por ejemplo, en el año 2019 (5) se analizó la no inclusión de ancianos con cáncer en ensayos clínicos, mostrando como tres cuartas partes de las personas ancianas diagnosticadas con cáncer colorrectal no eran elegidas para participar en el ensayo clínico, un tercio de los pacientes elegibles no eran invitados a participar y un 17% no eran incluidos. Era significativamente menos probable que pacientes mayores de 80 años fuesen incluidos en los ensayos clínicos respecto al resto de la población.

Otro ejemplo es un estudio realizado en 2012 (6) en el que se investigaron ensayos clínicos sobre el cáncer de mama. Los resultados del estudio mostraron cómo las personas mayores de 65 años eran menos elegibles (65% para una edad ≥ 65 años vs. 78% para una edad < 65 años) a participar en un ensayo clínico. Las razones argumentadas según las cuales las personas mayores de 65 años no participaron en este estudio fueron la preocupación por los posibles efectos secundarios que podrían aparecer en ese grupo de edad. Además, el 11% de médicos indicaron como razón de exclusión del ensayo clínico la edad.

En 2010 (7) se publicó un resumen de los aspectos más importantes tratados entre la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) y la Agencia Europea del Medicamento (EMA) acerca de la participación de personas mayores en ensayos clínicos. Se propuso que las sociedades geriátricas y las agencias reguladoras deberían trabajar conjuntamente para proponer nuevos diseños de estudios que incluyesen a personas ancianas, así como que tendrían que revisarse las tecnologías aplicadas en la evaluación de medicamentos en personas ancianas con múltiples comorbilidades y polimedicación.

Por tanto, en este TFG nos planteamos evaluar si las recomendaciones propuestas desde distintas agencias para la inclusión de población anciana en ensayos clínicos, se sigue. Para ello, nos centramos en una enfermedad crónica de alta prevalencia en nuestra sociedad como es la diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

La DM2 y sus complicaciones constituyen un problema mundial de salud pública, que afecta tanto a los países desarrollados como a los países en vías de desarrollo, debido a que existe una alta tasa de morbilidad y mortalidad relacionada con la misma (8). Es una enfermedad crónica que requiere tanto atención médica como un abordaje que prevenga las complicaciones agudas y que reduzca el riesgo de complicaciones a largo plazo, así como una educación de los pacientes para el autocuidado (9).

Como características más destacadas de la DM2 podemos decir que se incluyen a un grupo de enfermedades metabólicas que se caracterizan por hiperglucemia, ya sea debido a problemas relacionados con la secreción de insulina, con la acción de la insulina, o a ambas razones. Esta hiperglucemia crónica está asociada con daños en el organismo a largo plazo, como disfunción o fallo de diferentes órganos, especialmente de los ojos, los riñones, los nervios, el corazón y las venas. Normalmente es una patología infradiagnosticada debido a que la hiperglucemia se va desarrollando gradualmente. Los pacientes van

desarrollando progresivamente un aumento de riesgo de complicaciones macro y microvasculares (9, 10).

Debido a que es una enfermedad altamente prevalente entre personas mayores, a medida que la esperanza de vida aumenta se incrementa el número de personas con DM2 (11). Es un problema de salud de gran importancia en las personas mayores, estimándose que al menos un 20% de pacientes mayores de 65 años la padece. Este porcentaje se espera que crezca rápidamente en las próximas décadas (9), lo cual lleva asociado también un aumento de morbilidad y un acortamiento de la esperanza de vida, así como un aumento de la discapacidad entre personas mayores. Los principales factores responsables del aumento de la prevalencia de diabetes en esta población son los cambios que aparecen en los organismos asociados con el envejecimiento, la obesidad y el sedentarismo (11, 12).

Actualmente disponemos de diferentes guías clínicas para el tratamiento de diabetes en pacientes mayores de 70 años. En ellas se recomienda que “la decisión de ofrecer un nuevo tratamiento debería basarse en el beneficio/riesgo de la intervención en los pacientes, y deberían ser considerados factores como la vulnerabilidad a la hipoglucemia, la habilidad de automanejo, presencia o ausencia de otras patologías, el estatus cognitivo y la esperanza de vida”. Estas guías clínicas sugieren que se realice una individualización del tratamiento enfocado a la heterogeneidad funcional y a las comorbilidades, y sopesando el periodo de tiempo de intervenciones beneficiosas contra la esperanza de vida (13).

El tratamiento recomendado para la DM2 es la metformina, un antidiabético oral tipo biguanida y, por ello, será el fármaco en el cual estará centrado este estudio. Diferentes meta-análisis realizados indican que el tratamiento con metformina, además de ser la intervención seleccionada como primera opción junto con dieta y ejercicio, produce otros efectos beneficiosos en el organismo como una reducción del peso corporal, así como una ligera mejora

en el perfil lipídico en pacientes mayores de 60. La metformina parece ser un agente seguro en esta población debido a su bajo riesgo de hipoglucemia (13,14).

En el año 2013 se publicó un estudio en *The American Geriatrics Society* (15) similar a este estudio que estamos realizando, cuyo objetivo también fue examinar la exclusión de personas ancianas en ensayos clínicos en curso sobre la DM2. Observaron que la exclusión de personas de edad avanzada en ensayos clínicos que evaluaban medicamentos para la DM2 era más frecuente que en otros ensayos clínicos sobre enfermedades crónicas. Como consecuencia de estos hechos, hay una limitación en la validez de la evidencia cuando los profesionales clínicos tratan a pacientes complejos, mayores de una cierta edad, afectados por DM2. Este estudio previo se basó en ensayos clínicos registrados en “World Health Organization Clinical Trials Registry Platform”, base de datos donde se encuentran ensayos clínicos registrados bajo los estándares de la Organización Mundial de la Salud. No obstante, nosotras nos queremos centrar en ensayos clínicos cuyos resultados han sido publicados en la literatura científica y, por tanto, por un lado, han finalizado, y por otro lado han tenido una difusión mayor. Asimismo, nuestro trabajo se centra en metformina exclusivamente, por ser el tratamiento de elección para la DM2. Queremos saber también si tras la publicación de este estudio u otros que resaltan este problema, se han modificado los criterios de inclusión en los ensayos clínicos basados en la evaluación de fármacos para la DM2.

OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo se centra en la evaluación de la población de estudio incluida en ensayos clínicos fase III que evalúan el tratamiento con metformina en pacientes con DM2. Asimismo, analizaremos si hay características del estudio que se asocian a la inclusión de una población u otra, y si los autores del estudio han establecido alguna limitación relacionada con este tema.



METODOLOGÍA

Bases de datos y estrategia de búsqueda

Se han seleccionado ensayos clínicos en fase III en las bases de datos científicas Pubmed, Scopus y Embase, publicados en los últimos 5 años y cuyo objetivo fuera evaluar el fármaco metformina en pacientes con DM2. Se incluyeron ensayos clínicos en los que la metformina se administraba de forma conjunta con otro fármaco a estudio, así como aquellos en los que la metformina era parte de la terapia base con la que el paciente ya estaba siendo tratado antes de la investigación.

Se ha llevado a cabo una búsqueda sistemática realizada en inglés principalmente por ser la lengua vehicular en el campo médico. Las palabras claves utilizadas han sido: "*diabetes mellitus type 2*", *metformin* y "*clinical trial phase III*". El operador booleano utilizado ha sido: "AND". La ecuación utilizada en PubMed para realizar la búsqueda es la siguiente: "diabetes mellitus type 2"[All Fields] AND ("metformin"[MeSH Terms] OR "metformin"[All Fields]) AND "clinical trial phase III"[All Fields] AND (Clinical Trial[ptyp] AND "2015/05/12"[PDat]: "2020/05/09"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang])). Esta ecuación fue adaptada para ser utilizada en las otras bases de datos.

En Scopus se realizó una búsqueda con la siguiente ecuación: (TITLE-ABS-KEY ("**diabetes mellitus type 2**") AND TITLE-ABS-KEY (**metformin**) AND TITLE-ABS-KEY ("**clinical trial phase III**")) AND (LIMIT-TO (PUBYEAR , **2019**) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , **2018**) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , **2017**) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , **2016**) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , **2015**)) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "**ar**")) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "**English**") OR LIMIT-TO (LANGUAGE , "**Spanish**")).

Y, finalmente, en la base de datos Embase se utilizó la siguiente ecuación:
#1: ('non insulin dependent diabetes mellitus'/exp OR 'non insulin dependent diabetes mellitus') AND metformin:ti,ab,kw AND ('phase 3 clinical trial'/exp OR 'phase 3 clinical trial'); #1 AND 'metformin'/dd AND (2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py OR 2020:py) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND 'article'/it.

Selección de los estudios y extracción de variables

Una de las autoras del trabajo (IM) realizó la búsqueda en las tres bases de datos y la otra autora (BL) verificó esta búsqueda, así como la aplicación de los criterios de selección de los estudios para alcanzar la muestra final. Asimismo, IM y BL extrajeron de manera independiente las variables de cada artículo y cualquier discordancia la pusieron en común llegando a un consenso.

Variabes incluidas

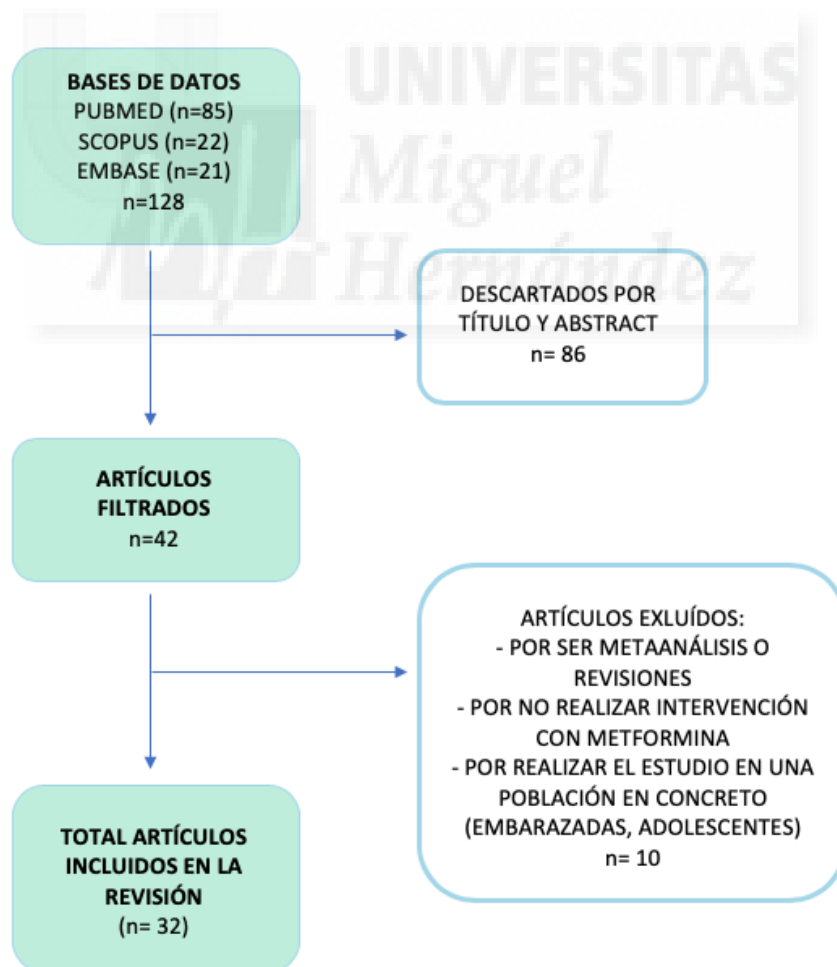
Se obtuvieron los siguientes datos de cada estudio: el año, el cuartil de revista del año en el que se había publicado el estudio, el/los país/es donde se realiza el ensayo clínico, el diseño del ensayo, el objetivo, el tipo de intervención, los criterios de inclusión y exclusión, las limitaciones relacionadas con el tipo de población incluida, tamaño de la muestra, edades y sexos de los participantes finalmente incluidos, duración de la DM2, si el paciente recibe otro tratamiento, otras comorbilidades, las conclusiones de el/los autor/es de la aplicación del fármaco/s, financiamiento y si se evaluaba la metformina directamente o como add-on.

RESULTADOS

Selección de los estudios

Con los criterios de búsqueda anteriormente expuestos se encontraron 128 artículos de las tres bases de datos PubMed, Embase y Scopus. Tras una selección por título y resumen se descartaron 86 que no cumplían los criterios de inclusión. Tras la lectura de los artículos completos, finalmente se seleccionaron un total de 32 estudios para formar parte de esta revisión (figura 1).

Figura 1: Descripción de la estrategia de búsqueda mediante un diagrama de flujo.



Características de los estudios (tabla 1)

La mayoría de los estudios se publicaron en los años 2015 (11, 34,4%) (19-29) y 2016 (14, 43,8%) (30-43); 4 (12,5%) estudios en el año 2017 (44-47); y 3 (9,4%) en el año 2018 (48-50). Las revistas de publicación pertenecían en su mayor parte al primer cuartil de su especialidad (18, 56,3%) (1, 20, 23, 26, 28, 31-35, 38-40, 44, 45, 48-50).

Los ensayos clínicos fueron realizados en numerosos países. Estados Unidos es el país en el que más estudios se han desarrollado, concretamente un total de 18 (56%) ensayos clínicos (20-, 24, 26, 28- 31, 34, 35, 39, 40, 42, 43, 46, 50). En otros países como Corea del Sur se realizaron 16 (50%) (21, 24, 26, 28-31, 33, 39, 40, 43, 45-49), 15 (47%) en México (20, 21, 23, 24, 26, 28, 30, 31, 34, 35, 39, 40, 43, 46, 50), 13 (40%) en Rusia (20, 23, 26, 28, 29, 31, 34, 35, 39, 40, 43, 45, 46), 11 (34%) en China (21, 24, 27, 28, 36, 37, 41, 44, 45, 49, 50), 11 (34%) en Canadá (20-22, 24, 28, 30, 31, 35, 43, 46, 50), y 11 (34%) en República Checa (23, 26, 28, 29, 31, 34, 35, 39, 40, 46, 50).

Los tamaños muestrales de los 32 ensayos clínicos variaban con un rango entre 143 y 2705 pacientes incluidos (mediana 520).

Todos los estudios seleccionados eran estudios aleatorizados. En 28 estudios de los 32 seleccionados (88%) se realizó un enmascaramiento de doble ciego (19, 21, 23-40, 43-50). Además, la mayoría de ellos (31, 97%) fueron llevados a cabo en distintos centros (estudios multicéntricos) (19-31, 33-50).

Intervenciones

Los 32 estudios seleccionados pueden dividirse en dos categorías: ensayos clínicos en los que se realizó una investigación de la metformina en combinación con otra terapia, y aquellos en los que se estudió la metformina como terapia add-on (no se evaluó directamente la metformina, si no que

formaba parte de la terapia base del paciente). Esto último se realiza en la mayor parte de estos ensayos clínicos seleccionados, en total en 22 estudios (69%) (19-22, 24-29, 31 37-39, 42, 42, 45,-47, 50). Por lo tanto, en la mayoría se realizaba un estudio en el que el paciente ya estaba recibiendo metformina anteriormente al estudio, y se evaluaban los efectos de cierto fármaco cuando se añadía a esta terapia.

En relación a las distintas terapias evaluadas (además de la metformina), en 5 (16%) de los estudios se realizó una intervención con Empaglifozina (19, 21, 24, 31, 50) , en otros 5 (16%) con Dapaglifozina (23, 28, 30, 34, 35) , en 3 (9%) con Alogliptina (32, 37, 49) y en 3 (9%) con Canaglifozina (39, 40, 43) . En 26 de estas 32 (81%) investigaciones se estudió la seguridad, eficacia y tolerabilidad de estos fármacos (19,20, 22-29, 31-41, 44, 46-49).

Criterios de inclusión y exclusión de la población a incluir en el ensayo (tabla 2)

En relación a los criterios de inclusión, la mayoría de los estudios no establecieron un límite de edad superior para la inclusión de los pacientes (solo se estableció límite inferior, siendo este superior a los 18 años de edad). Siete estudios (22%) comprendieron un límite superior en la edad: en 3 (9%) la edad se encontraba limitada a 75 años (32, 38, 39); en 2 (6%) a 80 años (27, 36), y en 2 (6%) a 74 año (48, 49). Ningún ensayo clínico de los seleccionados realizó un estudio específicamente de la población anciana.

En la mayoría de estudios seleccionados (25 78%), los pacientes a incluir debían estar dentro de un rango determinado de niveles de hemoglobina glicosilada (19 20, 22-28, 30, 31, 33-36, 38-44, 47, 48, 50): en 7 (22%) los participantes deberían tener valores entre 7.0% y 10.0% (lo que indicaba diabetes no controlada) (19, 22, 24, 27, 38, 47, 50). Además, en 18 estudios (56,3%) se hizo una selección según el valor de índice de masa corporal (IMC): en 7 (22%), se incluyeron personas con niveles iguales o por debajo de 45 kg/m²

(19, 22, 24, 26, 30, 31, 35); en 4 (13%) se seleccionaron a personas con niveles iguales o por debajo de 40 kg/m² (20, 36, 42, 44); y en los otros 7 (22%) los valores de IMC oscilaban entre 10 y 45 kg/m² (27, 38, 41, 43, 46-48).

Dentro de los criterios de exclusión, en 26 (81%) no se incluyeron a pacientes con algún tipo de evento cardiovascular como, por ejemplo, angina de pecho inestable, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, etc. (19, 20, 22, 23, 25-27, 29, 31, 33-39, 42, 44, 45, 47-50). En 23 (41%) excluyeron a pacientes con algún tipo de evento cardiovascular en las últimas 12 semanas (19, 22, 23, 25, 34-37, 39, 44, 45, 47, 50) y 3 (9%) en los últimos 12 meses (20, 26, 31).

Otras de las razones de la no inclusión de pacientes fue la presencia de problemas renales. En 24 (75%) se excluyó a personas con enfermedades renales, como insuficiencia renal, glucosuria renal primaria o congénita, nefrectomía, trasplante renal, etc. (20- 22, 24- 29, 31, 32, 34-36, 38-40, 42-45, 47, 48, 50).

Por otro lado, pacientes con enfermedades hepáticas tampoco fueron seleccionados en 16 (50%) ensayos clínicos, abarcando enfermedades como hepatitis B o C, cirrosis biliar, elevados valores de ALT y AST, etc. (29-25, 27, 31, 33-36, 45, 50).

También se encontraron exclusiones de pacientes de acuerdo al juicio del investigador en 12 estudios (38%) como, por ejemplo, pacientes con anomalías clínicamente significativas, deshidratación, personas que consideran inapropiadas para el estudio, etc. (21, 22, 27, 29, 33, 35, 36, 37, 39, 40, 42, 48).

Población finalmente incluida en el ensayo (tabla 3)

Cuando analizamos las características de los pacientes finalmente incluidos en el estudio, el rango de medias de edad en los 32 estudios oscilaba

entre 50 y 59 años de edad. En alguno de estos ensayos clínicos, concretamente en 7 (22%), encontramos información sobre la cantidad de participantes de edad igual o mayor a 65 años, en los cuales el porcentaje de pacientes con esta edad incluidos en las investigaciones oscilaba entre 13% y 21,9% (23, 33-35, 37, 43, 47).

Ambos sexos fueron incluidos en el 100% de los ensayos clínicos seleccionados. En 15 (47%) fue seleccionado un porcentaje de mujeres comprendido entre un 50% y un 75% (22, 23, 25-27, 34, 35, 38-41, 45-48) y en 16 (50%) este porcentaje estaba entre un 25-50% (19-21, 24, 28, 29-31, 33, 36, 37, 42-44, 49, 50).

En relación a la duración de la enfermedad a estudio, la mayoría de ensayos clínicos incluyeron pacientes a los que diagnosticaron la enfermedad hace una media de 5 a 10 años (15, 47%) (20, 23, 25-28, 32, 34, 35, 37, 39, 41, 43, 46, 47); en 7 (22%) la media de años desde el diagnóstico de la enfermedad oscilaba entre 1 y 5 años (22, 24, 33, 37, 39, 40, 48); en 4 (13%), el diagnóstico había sido realizado hacía igual o más de 10 años (21, 29, 42, 45); y en 3 (9%) incluyeron a pacientes a los que se les había diagnosticado DM2 en un periodo de tiempo igual o menor a 1 año (31, 36, 44).

En los estudios seleccionados, los pacientes incluidos no presentaban otros tratamientos aparte de los fármacos utilizados para el tratamiento de DM2, como son insulina, sulfonilureas, metformina, etc.

La mayoría de los estudios presentaron datos relacionados con el IMC de los pacientes incluidos (27, 84%): en 8 (25%) la media de IMC se situaba entre 25-26,9 kg/m² (sobrepeso tipo I según la OMS) (19, 29, 33, 36, 37, 44, 47, 49); en 6 (19%) entre 27-29,9 kg/m² (sobrepeso tipo II según la OMS) (21, 22, 24, 25, 41, 45); en 12 (38%) entre 30-34,9 kg/m² (obesidad tipo I según la OMS) (20, 26, 28, 30, 31, 34, 35, 38, 40, 42, 43, 46); y en 1 estudio (3%) entre 35-39,9 kg/m² (obesidad tipo II según la OMS) (48). La mayor parte de ensayos clínicos

seleccionados presentaban pacientes con una media de IMC entre 30-34,9 kg/m², es decir, con obesidad tipo I según la OMS.

Limitaciones del estudio expresadas por los autores en relación a la población incluida

Los autores indican como limitaciones fundamentales el pequeño tamaño muestral en 4 estudios (12,5%) (37, 47, 48, 50) y la pérdida de pacientes en la extensión o seguimiento del estudio en 6 (18,8%) (21, 22, 24, 28, 38, 45). Solo 2 estudios (6,3%) hicieron mención a la dificultad de extrapolación de los resultados debido a la existencia de criterios de selección estrictos (34, 49).



DISCUSIÓN

El objetivo de esta revisión sistemática es evaluar la exclusión de ancianos en ensayos clínicos que investigan la eficacia/seguridad de metformina en pacientes con DM2.

Los principales resultados del estudio muestran que en un 25% de los ensayos seleccionados se establecieron límites de edad en la inclusión de personas mayores, estableciendo un límite de edad superior arbitrario, a pesar del hecho de que las estimaciones muestran que actualmente la mitad de los nuevos diagnósticos de DM2 se realizan en personas de 60 años o más (11) y la prevalencia de la enfermedad es superior al 20% en este grupo de personas (15). Además, en estos estudios, la media de edad de los participantes finalmente incluidos no supera los 60 años de edad, siendo los resultados, por tanto, poco representativos de la población real que sufre DM2.

En la mayor parte de los estudios no obtenemos información acerca del porcentaje de personas que participan en el ensayo que tienen una edad igual o mayor a 65 años. En los estudios que sí que ofrecen estos datos (únicamente 8 estudios, (25%)), la cantidad de personas mayores incluidas no supera en ningún caso el 21,9% de los participantes, siendo este un porcentaje relativamente bajo.

El establecimiento de los límites superiores de edad no son la única forma que se utiliza para excluir a las personas de edad avanzada en ensayos clínicos. También se establecieron como criterios de exclusión la presencia de ciertas comorbilidades como problemas cardiovasculares, renales, hepáticos, etc. Otros criterios de exclusión que estos ensayos clínicos contemplaron fueron enfermedades comórbidas, tratamientos con múltiples fármacos, demencia o deterioro funcional, esperanza de vida, etc. (15). Además, en ciertos estudios se excluyeron participantes de los ensayos clínicos según el juicio del investigador. Esta causa de no inclusión es poco clara y está mal justificada.

La mayor parte de personas mayores con DM2 son pacientes complejos, con una o más enfermedades y con un alto riesgo de discapacidad física o de deterioro cognitivo (15). DM2 está asociada con los principales síndromes geriátricos y sus complicaciones. Los pacientes diabéticos de edad avanzada tienen tasas más altas de infarto agudo de miocardio, de deterioro visual y de insuficiencia renal terminal que los pacientes de cualquier otro grupo de edad. Los pacientes de 75 años o más tienen, por tanto, tasas altas de complicaciones (11). Las enfermedades cardiovasculares siguen siendo la principal causa de muerte en la población general y, particularmente, a edades avanzadas (16). Lo mismo ocurre con otras enfermedades, como pueden ser las relacionadas con problemas renales. La función renal también se deteriora con el envejecimiento. Los procesos inflamatorios crónicos presentan así mismo alta incidencia en personas ancianas (17). Por tanto, la exclusión en estos estudios de pacientes con problemas cardiovasculares y renales estaría provocando secundariamente la exclusión de pacientes de edad avanzada.

La prevalencia de la DM2 aumenta con la edad, por lo que la prevalencia más alta se da en personas mayores de 65 años. En 2019, el número estimado de personas a nivel global con DM2, de edad comprendida entre 65 y 99 años fue de 135,6 millones (19,3%). Si esta tendencia continúa, la cantidad de personas mayores de 65 años (65-99 años) con DM2 será de 195,2 millones en 2030 y de 276,2 millones en 2045. Estos datos indican un aumento significativo de personas con DM2 en sociedades envejecidas en los próximos 25 años, hecho que representa inevitablemente un desafío tanto desde el punto de vista económico como desde la perspectiva de la salud pública (18). De acuerdo a los resultados obtenidos, las conclusiones derivadas de estos ensayos, por tanto, no podrían ser aplicadas en personas de edad avanzada. Los profesionales sanitarios no disponen de todos los datos que necesitan a la hora de prescribir tratamientos a este grupo de población, por lo no tienen evidencia suficiente acerca de la eficacia y/o seguridad del tratamiento en estos pacientes. Como resultado, los pacientes pueden sufrir inesperados efectos adversos, siendo este un grupo de pacientes con una alta tasa de mortalidad (15). Asimismo, y a pesar

de las recomendaciones existentes desde distintos ámbitos científicos, los investigadores no conocen esta problemática y no la reflejan por tanto en las limitaciones de sus estudios. Asimismo, las revistas con un índice de impacto elevado, publican estos estudios sin tener en cuenta dichas limitaciones.

Por otro lado, en muchos de los estudios analizados no se tenía acceso a muchas de las variables de la población incluida. Uno de los retos de los estudios de farmacoepidemiología en personas mayores es conseguir validación externa, es decir, que los resultados sean lo más representativos posibles de la población. Para aumentar esta representatividad se han desarrollado algunos métodos que permiten recoger información más certera de la población que será estudiada. Recientemente, se ha intentado definir la población anciana en términos no solamente de edad y sexo, sino además de comorbilidad, estado funcional, farmacogenética, sitio de residencia, etc. La inclusión de todas estas variables aportará mayor exactitud en la representación de este grupo de personas en ensayos clínicos (4).

El actual estudio tiene ciertas limitaciones que deberían ser consideradas. La primera limitación es debida a que este estudio se basa en los estudios registrados en las tres bases de datos PubMed, Scopus y Embase, por lo que otros estudios pertinentes no incluidos en estas pueden haber sido omitidos. Por otro lado, en la mayoría de los artículos seleccionados no se ha podido obtener información acerca de características de la población como es la presencia de polifarmacia, por lo que hemos asumido en muchos casos que los pacientes no recibían otros tratamientos que los estudiados.

En conclusión, se puede decir que los ensayos clínicos establecen de forma habitual un límite superior de edad como criterio de exclusión, así como otros criterios relacionados con la existencia de comorbilidad que interfieren en la selección de personas de edad avanzada. Además, los motivos de exclusión normalmente no están justificadas en relación al grupo de población de edad avanzada. Asimismo, la población finalmente incluida es en su mayoría de edad

inferior a los 65 años. Estas exclusiones limitan la generalización de los resultados obtenidos en los ensayos a la población que realmente va a recibir el fármaco, lo que puede tener consecuencias de falta de eficacia y/o seguridad en los pacientes. Basándonos en los resultados del estudio, recomendamos minimizar cualquier exclusión de un grupo de pacientes específico. Cuando las exclusiones sean necesarias, recomendamos que cada criterio de exclusión esté claramente justificado.



BIBLIOGRAFÍA

1. Dilemmas in prescribing for elderly people. Best Practice Journal (BPJ) Issue 11, 2008. ISSN 1177-5645
2. Martínez-Velilla N, Formiga F. Inclusión de ancianos en ensayos clínicos: necesidad y obligación. Revista Española de Geriatria y Gerontología. 2014;49(3):99-100.
3. Van Spall HGC, Toren A, Kiss A, Fowler RA. Eligibility Criteria of Randomized Controlled Trials Published in High-Impact General Medical Journals: A Systematic Sampling Review. JAMA. 2007;297(11):1233.
4. Hilmer S, Gnjjidic D, Abernethy D. Pharmacoepidemiology in the Postmarketing Assessment of the Safety and Efficacy of Drugs in Older Adults. The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences. 2011;67A(2):181-188.
5. Canouï-Poitrine F, Lièvre A, Dayde F, Lopez- Trabada - Ataz D, Baumgaertner I, Dubreuil O, et al. Inclusion of Older Patients with Cancer in Clinical Trials: The SAGE Prospective Multicenter Cohort Survey. The Oncol [Internet]. diciembre de 2019;24(12). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1634/theoncologist.2019-0166> (accedido el 23 de mayo 2020).
6. Javid SH, Unger JM, Gralow JR, Moinpour CM, Wozniak AJ, Goodwin JW, et al. A prospective analysis of the influence of older age on physician and patient decision-making when considering enrollment in breast cancer clinical trials (SWOG S0316). Oncologist. 2012;17(9):1180-90.
7. Cherubini A, Del Signore S, Ouslander J, Semla T, Michel J-P. Fighting against age discrimination in clinical trials. J Am Geriatr Soc. 2010;58(9):1791-6.
8. Wu Y, Ding Y, Tanaka Y, Zhang W. Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention. Int J Med Sci. 2014;11(11):1185-200.
9. Standards of Medical Care in Diabetes—2012. Diabetes Care. 2012;35(Suppl 1):S11-63.

10. Hung WW, Ross JS, Boockvar KS, Siu AL. Association of chronic diseases and impairments with disability in older adults: a decade of change? *Med Care*. junio de 2012;50(6):501-7.
11. Ferriolli E, Pessanha FPAS, Marchesi JCLS. Diabetes and exercise in the elderly. *Med Sport Sci*. 2014;60:122-9.
12. Hung WW, Ross JS, Boockvar KS, Siu AL. Association of chronic diseases and impairments with disability in older adults: a decade of change? *Med Care*. 2012;50(6):501-7.
13. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, Florez H, Haas LB, Halter JB, et al. Diabetes in Older Adults. *Diabetes Care*. 2012;35(12):2650-64.
14. Solymár M, Ivic I, Pótó L, Hegyi P, Garami A, Hartmann P, et al. Metformin induces significant reduction of body weight, total cholesterol and LDL levels in the elderly - A meta-analysis. *PLoS ONE*. 2018;13(11):e0207947.
15. Cruz-Jentoft AJ, Carpena-Ruiz M, Montero-Errasquín B, Sánchez-Castellano C, Sánchez-García E. Exclusion of older adults from ongoing clinical trials about type 2 diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61(5):734-8.
16. Fonseca Alves DJ, Bartholomeu-Neto J, Júnior ER, Ribeiro Zarricueta BS, Nóbrega OT, Córdova C. Walking Speed, Risk Factors, and Cardiovascular Events in Older Adults-Systematic Review. *J Strength Cond Res*. 2017;31(11):3235-44.
17. Salimi S, Shardell MD, Seliger SL, Bandinelli S, Guralnik JM, Ferrucci L. Inflammation and Trajectory of Renal Function in Community-Dwelling Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2018;66(4):804-11.
18. Atlas de la diabetes de la Federación Internacional de Diabetes, 9ª edición, 2019. Disponible en: <https://www.diabetesatlas.org/es/> (accedido el 23 de mayo 2020).
19. Araki E, Tanizawa Y, Tanaka Y, Taniguchi A, Koiwai K, Kim G, et al. Long-term treatment with empagliflozin as add-on to oral antidiabetes therapy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. julio de 2015;17(7):665-74.

20. Gough SCL, Bode BW, Woo VC, Rodbard HW, Linjawi S, Zacho M, et al. One-year efficacy and safety of a fixed combination of insulin degludec and liraglutide in patients with type 2 diabetes: results of a 26-week extension to a 26-week main trial. *Diabetes Obes Metab.* octubre de 2015;17(10):965-73.
21. Haring H-U, Merker L, Seewaldt-Becker E, Weimer M, Meinicke T, Woerle HJ, et al. Empagliflozin as Add-on to Metformin Plus Sulfonylurea in Patients With Type 2 Diabetes: A 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care.* 2013;36(11):3396-404.
22. Kovacs CS, Seshiah V, Merker L, Christiansen AV, Roux F, Salsali A, et al. Empagliflozin as Add-on Therapy to Pioglitazone With or Without Metformin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Clinical Therapeutics.* 2015;37(8):1773-1788.e1.
23. Mathieu C, Ranetti AE, Li D, Ekholm E, Cook W, Hirshberg B, et al. Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial of Triple Therapy With Dapagliflozin Add-on to Saxagliptin Plus Metformin in Type 2 Diabetes. *Dia Care.* 2015;38(11):2009-17.
24. Merker L, Häring H-U, Christiansen AV, Roux F, Salsali A, Kim G, et al. Empagliflozin as add-on to metformin in people with Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2015;32(12):1555-67.
25. Moses RG, Round E, Shentu Y, Golm GT, O'neill EA, Gantz I, et al. A randomized clinical trial evaluating the safety and efficacy of sitagliptin added to the combination of sulfonylurea and metformin in patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycemic control. *J Diabetes.* 2016;8(5):701-11.
26. Rosenstock J, Franco D, Korpachev V, Shumel B, Ma Y, Baughman R, et al. Inhaled Technosphere Insulin Versus Inhaled Technosphere Placebo in Insulin-Naïve Subjects With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Oral Antidiabetes Agents. *Dia Care.* 2015;38(12):2274-81.
27. Wang W, Yang J, Yang G, Gong Y, Patel S, Zhang C, et al. Efficacy and safety of linagliptin in Asian patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by metformin: A multinational 24-week, randomized clinical trial. *J Diabetes.* 2016;8(2):229-37.

28. Del Prato S, Nauck M, Durán-García S, Maffei L, Rohwedder K, Theuerkauf A, et al. Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17(6):581-90.
29. Onishi Y, Niemoeller E, Ikeda Y, Takagi H, Yabe D, Seino Y. Efficacy and safety of lixisenatide in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by sulfonylurea with or without metformin: Subanalysis of GetGoal-S. *J Diabetes Invest.* 2015;6(2):201-9.
30. Ekholm E, Hansen L, Johnsson E, Iqbal N, Carlsson B, Chen H, et al. Combined treatment with saxagliptin plus dapagliflozin reduces insulin levels by increased insulin clearance and improves β -cell function. *Endocrine Practice.* 2017;23(3):258-65.
31. Hadjadj S, Rosenstock J, Meinicke T, Woerle HJ, Broedl UC. Initial Combination of Empagliflozin and Metformin in Patients With Type 2 Diabetes. *Dia Care.* 2016;39(10):1718-28.
32. Kaku K, Sumino S, Katou M, Nishiyama Y, Kinugawa Y. Randomized, double-blind, phase III study to evaluate the efficacy and safety of once-daily treatment with alogliptin and metformin hydrochloride in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(3):463-7.
33. Lim S, Han KA, Yu J, Chamnan P, Kim ES, Yoon K-H, et al. Efficacy and safety of initial combination therapy with gemigliptin and metformin compared with monotherapy with either drug in patients with type 2 diabetes: A double-blind randomized controlled trial (INICOM study). *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(1):87-97.
34. Mathieu C, Herrera Marmolejo M, González González JG, Hansen L, Chen H, Johnsson E, et al. Efficacy and safety of triple therapy with dapagliflozin add-on to saxagliptin plus metformin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18(11):1134-7.
35. Matthaie S, Aggarwal N, Garcia-Hernandez P, Iqbal N, Chen H, Johnsson E, et al. One-year efficacy and safety of saxagliptin add-on in patients receiving dapagliflozin and metformin. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18(11):1128-33.

36. Mu Y, Pan C, Fan B, Hehnke U, Zhang X, Zhang X, et al. Efficacy and safety of linagliptin/metformin single-pill combination as initial therapy in drug-naïve Asian patients with type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2017;124:48-56.
37. Pan C, Han P, Ji Q, Li C, Lu J, Yang J, et al. Efficacy and safety of alogliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: A multicentre randomized double-blind placebo-controlled Phase 3 study in mainland China, Taiwan, and Hong Kong. *J Diabetes*. 2017;9(4):386-95.
38. Pettus J, McNabb B, Eckel RH, Skyler JS, Dhalla A, Guan S, et al. Effect of ranolazine on glycaemic control in patients with type 2 diabetes treated with either glimepiride or metformin. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(5):463-74.
39. Polidori D, Capuano G, Qiu R. Apparent subadditivity of the efficacy of initial combination treatments for type 2 diabetes is largely explained by the impact of baseline HbA1c on efficacy. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(4):348-54.
40. Rosenstock J, Chuck L, González-Ortiz M, Merton K, Craig J, Capuano G, et al. Initial Combination Therapy With Canagliflozin Plus Metformin Versus Each Component as Monotherapy for Drug-Naïve Type 2 Diabetes. *Dia Care*. 2016;39(3):353-62.
41. Su K, Lv C, Ji Z, Wang Y, Wang H, Bai Y, et al. Phase III Study on Efficacy and Safety of Triple Combination (Exenatide/Metformin/Biphasic Insulin Aspart) Therapy for Type 2 Diabetes Mellitus. *American Journal of Therapeutics*. 2018;25(6):e609-16.
42. Linjawi S, Bode BW, Chaykin LB, Courrèges J-P, Handelsman Y, Lehmann LM, et al. The Efficacy of IDegLira (Insulin Degludec/Liraglutide Combination) in Adults with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with a GLP-1 Receptor Agonist and Oral Therapy: DUAL III Randomized Clinical Trial. *Diabetes Ther*. 2017;8(1):101-14.
43. Leiter LA, Langslet G, Vijapurkar U, Davies MJ, Canovatchel W. Simultaneous Reduction in Both HbA1c and Body Weight with Canagliflozin Versus Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes on Metformin. *Diabetes Ther*. 2016;7(2):269-78.

44. Dou J, Ma J, Liu J, Wang C, Johnsson E, Yao H, et al. Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin as initial therapy in Chinese patients with type 2 diabetes: Results from the START study, a multicentre, randomized, double-blind, active-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Obes Metab.* marzo de 2018;20(3):590-8. Hadjadj S, Rosenstock J, Meinicke T, Woerle HJ, Broedl UC. Initial Combination of Empagliflozin and Metformin in Patients With Type 2 Diabetes. *Dia Care.* 2016;39(10):1718-28.
45. Yang W, Min K, Zhou Z, Li L, Xu X, Zhu D, et al. Efficacy and safety of lixisenatide in a predominantly Asian population with type 2 diabetes insufficiently controlled with basal insulin: The GetGoal-L-C randomized trial. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(2):335-43.
46. Hollander P, Liu J, Hill J, Johnson J, Jiang ZW, Golm G, et al. Ertugliflozin Compared with Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled on Metformin: The VERTIS SU Randomized Study. *Diabetes Ther.* 2018;9(1):193-207.
47. Min K-W, Ku BJ, Lee J-H, Kim M-S, Ahn K-J, Lee M-K, et al. Addition of Ipragliflozin to Metformin Treatment in Korean Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Subgroup Analysis of a Phase 3 Trial. *Diabetes Metab J.* 2017;41(2):135.
48. Han K-A, Chon S, Chung CH, Lim S, Lee K-W, Baik S, et al. Efficacy and safety of ipragliflozin as an add-on therapy to sitagliptin and metformin in Korean patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(10):2408-15.
49. Ji L, Li L, Kuang J, Yang T, Kim D-J, Kadir AA, et al. Efficacy and safety of fixed-dose combination therapy, alogliptin plus metformin, in Asian patients with type 2 diabetes: A phase 3 trial: Ji et al. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(5):754-8.
50. Ridderstråle M, Rosenstock J, Andersen KR, Woerle HJ, Salsali A, on behalf of the EMPA-REG H2H-SU trial investigators. Empagliflozin compared with glimepiride in metformin-treated patients with type 2 diabetes: 208-week data from a masked randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(12):2768-77.

Tabla 1: Características de los 32 estudios incluidos en la revisión sistemática.

CITA	CUARTIL REVISTA	PAÍS	DISEÑO	OBJETIVO	TIPO DE INTERVECIÓN	EVALUACIÓN DE METFORMINA O ADD-ON
Araki E et al, 2015 (19)	Q1	Japón	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, grupos paralelos en 86 centros.	Evaluar seguridad y eficacia de empagliflozina 10mg y 25mg 1/día durante 52 semanas junto con SU, biguanidas, TZD, inhibidores alfa-glucosidasa, DPP-4, meglitinida	Pacientes tratados con biguanida, TZD, inhibidores alfa-glucosidasa, DPP-4, meglitinida fueron aleatorizados 1:1 para recibir empagliflozina 10 o 25mg de doble ciego como tratamiento adicional durante 52 semanas. Pacientes tratados con sulfonilurea eran aleatorizados 2:2 para recibir empagliflozina 10 o 25mg de doble ciego o diseño abierto con metformina como tratamiento adicional durante 52 semanas.	Evaluación de la metformina como terapia base en adición a otro fármaco
Gough SCL et al, 2015 (20)	Q1	19 países	Ensayo abierto, aleatorizado, grupos paralelos, de tres brazos.	Confirmar la eficacia y seguridad de una combinación fija de insulina degludec / liraglutida (IDegLira) comparada con insulina degludec o liraglutida solas.	Los pacientes fueron aleatorizados (2:1:1) con una inyección diaria de IDegLira, insulina defludec o insulina liraglutida.	Evaluación de la metformina como terapia base en adición a otro fármaco
Haering HU et al, 2015 (21)	Q2	19 países	Ensayo no-aleatorizado, grupos paralelos, doble ciego.	Estudiar si empagliflozina 10mg y 25mg usado adicionalmente con metformina más sulfonilureas durante 24 semanas es bien tolerado y si mejora el índice glucémico, peso y presión arterial comparado con placebo.	Los pacientes fueron aleatorizados (1:1:1) para recibir 10 mg de empagliflozina, 25mg de empagliflozina, o placebo una vez al día durante 24 semanas.	Evaluación de la metformina como terapia base en adición a otro fármaco.
Kovacs CS et al, 2015 (22)	Q2	7 países	Estudio aleatorizado, control de placebo.	Investigar la eficacia y la seguridad a largo plazo de empagliflozina como terapia adicional de pioglitazona con o sin metformina.	Aleatoriamente los pacientes recibieron 10mg de empagliflozina, 25mg de empagliflozina o placebo una vez al día durante 24 semanas	Evaluación de la metformina como terapia base en adición a otro fármaco.
Mathieu C et al, 2015 (23)	Q1		Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble	Comparar la eficacia y seguridad del tratamiento con dapagliflozina versus placebo adicionalmente con	Pacientes con tratamiento estable de metformina (estrato A) o con metformina + inhibidor DPP-4 (estrato B) recibieron > o igual a 8 semanas	Evaluación de la metformina en

			ciego, grupos paralelos.	saxagliptina + metformina en pacientes con una DM2 controlada de una forma inadecuada con saxagliptina + metformina.	saxagliptina 5mg/día y metformina por 16 semanas o 8 semanas. Pacientes con un control glucémico inadecuado fueron aleatorizados para recibir placebo o dapaglifozina 10 mg/día más saxagliptina y metformina.	combinación con otro fármaco.
Merker L et al, 2015 (24)	Q2	4 países	Estudio aleatorio, control de placebo, doble ciego.	Investigar la eficacia a largo plazo de empaglifozina adicionalmente a metformina.	Los pacientes fueron tratados aleatoriamente (1:1:1) con empaglifozina 10mg, empaglifozina 25 mg o placebo una vez al día durante 24 semanas. El 72,7% de los participantes fue tratado en un ensayo extendido de doble ciego durante ≥ 52 semanas.	Evaluación de la metformina como terapia base en adición a otro fármaco.
Moses R et al, 2015 (25)	Q3	Mayor parte en la región del pacífico asiático	Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, con placebo controlado.	Estudiar la eficacia y seguridad de añadir 100mg/día de sitagliptina, comparada con placebo, además del tratamiento en curso con metformina y una sulfonilurea.	Los pacientes fueron tratados durante 58 semanas (incluyendo una semana de selección): 2 semanas de simple ciego con placebo y dos fases, 54 semanas de periodo de tratamiento con doble ciego.	Evaluación de la metformina como terapia base en adición a otro fármaco.
Rosenstock J et al, 2015 (26)	Q1	4 países	Estudio aleatorizado multicéntrico, doble ciego, placebo controlado.	Investigar la eficacia y seguridad de insulina inhalada Technosphere® (TI) en pacientes con DM2 sin tratamiento previo con insulina que no tienen un control óptimo en su dosis máxima tolerada de metformina más uno o dos otros antidiabéticos orales.	Los pacientes fueron aleatorizados con Insulina Technosphere® o placebo, añadidos a 2 o más antidiabéticos orales estables.	Evaluación de metformina como terapia base en adición a otro fármaco.
Wang W et al, 2015 (27)	Q3	3 países	Estudio aleatorizado, grupos paralelos, doble ciego, placebo controlado.	Compara la seguridad y eficacia de 5mg de linagliptina administrada una vez al día, con placebo tras 24 semanas de tratamiento como terapia adicional a terapia en pacientes con DM2 que tienen un control glicémico insuficiente.	Los pacientes fueron aleatorizados con linagliptina 5 mg o con placebo en un ratio 2:1.	Evaluación de metformina como terapia base en adición a otro fármaco.
Del Prato S et al, 2015 (28)	Q1	10 países	Estudio aleatorizado, multicéntrico,	Examinar la eficacia a largo plazo y la tolerabilidad de dapaglifozina vs glipizida adicionalmente a	Los pacientes recibieron aleatoriamente o dapaglifozina (2,5 mg o 10mg) o glipizida (5,10 o 20 mg) combinado con metformina (1500-2500 mg/día).	Evaluación de la metformina como terapia base en

			grupos paralelos, doble ciego.	metformina en pacientes con un control inadecuado de DM2		adición a otro fármaco.
Onishi Y et al, 2015 (29)	Q3	16 países	Estudio aleatorizado, doble ciego, 2 brazos, placebo controlado, multicéntrico	Se ha evaluado la seguridad y eficacia de Lixisenatida en monoterapia, en combinación con antidiabéticos orales, y como terapia complementaria a insulina.	Los pacientes fueron aleatorizados para recibir en un ratio 2:1 lixisenatida una vez al día o placebo en un régimen de aumento en dos pasos (10 micro gramos una vez al día durante una semana; 15 microgramos una vez al día durante una semana; después 20 microgramos una vez al día).	Evaluación de la metformina como terapia base en adición a otro fármaco
Ekholm E, 2016 (30)	Q3	8 países	Aleatorizado, doble ciego.	Determinar si la reducción de los niveles de insulina en suero con dapaglifozina más saxagliptina o dapaglifozina como tratamiento complementario de metformina contribuye al aumento del aclaramiento de la insulina y examinar los efectos de estos tratamientos en la función de la célula β .	Los pacientes que recibían metformina durante al menos las 8 semanas anteriores al inicio del estudio, entraron en un periodo de 4 semanas en las que su tratamiento actual con metformina cambiaba a la dosis más cercana de metformina XR (1,500 to 2,000 mg/día). Después, los pacientes eran aleatorizados con saxagliptina 5mg/día más dapaglifozina 10 mg/día adicionales a la metformina, saxagliptina 5mg/día adicionalmente a la metformina, o dapaglifozina 10 mg/día adicionalmente a la metformina durante 24 semanas.	Evaluación de la metformina en combinación con otro fármaco.
Hadjadj S et al, 2016 (31)	Q1	21 países	Ensayo aleatorizado, doble ciego, grupos paralelos.	Comparar la seguridad y eficacia de combinaciones iniciales de empaglifozina + metformina con empaglifozina y metformina en monoterapia.	Después de 2 semanas con placebo, los pacientes recibieron de forma aleatoria (1:1:1:1:1:1:1) empaglifozina 12.5 mg 2 veces/día. + metformina 1,000 mg 2 veces/día, empaglifozina 12.5 mg 2 veces/día + metformina 500 mg 2 veces/día, empaglifozina 5 mg 2 veces/día + metformina 500 mg 2 veces/día, empaglifozina 5 mg 2 veces/día + metformina 1,000 mg 2 veces/día, empaglifozina 10 mg cada día, empaglifozina 25 mg cada día., metformina 500 mg 2 veces/día, o metformina 1,000 mg 2 veces/día durante 24 semanas.	Evaluación de la metformina como terapia base en adición a otro fármaco
Kaku K et al, 2016 (32)	Q1	Japón	Estudio aleatorizado, doble ciego	Estudio de la eficacia y seguridad una vez al día del tratamiento con alogliptina a solas o con metformina clorhidrato (500mg	Durante el periodo de 12 semanas, todos los pacientes recibieron alogliptina 25mg. En el siguiente periodo, los pacientes fueron evaluados incluyendo como criterio los datos de HbA1c. Los	Evaluación de la metformina en combinación con otro fármaco.

				diariamente o 250 mg dos veces al día).	pacientes seleccionados recibieron un tratamiento de alogliptina 25mg cada día únicamente, en combinación alogliptina 25mg cada día y metformina 500 mg cada día, o en combinación alogliptina 25mg cada día y 25mg de metformina dos veces al día (500mg al día).	
Lim S et al, 2016 (33)	Q1	Corea del Sur	Estudio multinacional, multicéntrico, aleatorizado, grupos paralelos, doble ciego.	Evaluar la eficacia y seguridad de la combinación de la terapia inicial de gemagliptina y metformina comparado con monoterapia de ambos fármacos.	Los pacientes recibieron aleatoriamente (1:1:1:1) 50 mg de gemagliptina diariamente + 1000mg -2000mg de metformina diariamente como terapia inicial, gemagliptina 50mg diariamente como monoterapia o metformina 1000mg-2000mg diariamente como monoterapia durante 24 semanas.	Evaluación de la metformina en combinación con otro fármaco.
Mathieu C et al, 2016 (34)	Q1	8 países	Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, placebo controlado, grupos paralelos.	Comprobar si el tratamiento triple con dapaglifozina adicionalmente con saxagliptina más metformina puede mejorar los niveles de hemoglobina A1c tras 24 semanas de tratamiento en pacientes con DM2 y su seguridad	Los pacientes que recibían dosis estables de saxagliptina y metformina 5mg/día durante 8-16 semanas fueron aleatorizados para recibir placebo o dapaglifozina 10mg/día mas sitagliptina y metformina durante 52 semanas.	Evaluación de la metformina en combinación con otro fármaco.
Matthaei S et al, 2016 (35)	Q1	9 países	Estudio aleatorio, multicéntrico, doble ciego, control de placebo, grupos paralelos.	Comprobar si saxagliptina como parte de una triple terapia puede reducir los niveles de hemoglobina A1c después de 24 semanas comparado con una terapia de dos antidiabéticos orales. También se estudia la seguridad del tratamiento.	Recibían aleatoriamente saxagliptina 5mg/día + dapaglifozina 10 mg/día + metformina IR ≥ 1500mg/2 veces al día hasta 52 semanas o placebo + dapaglifozina 10 mg/día + metformina IR ≥ 1500mg/2 veces al día hasta 52 semanas.	Evaluación de la metformina en combinación con otro fármaco.
Mu Y et al, 2016 (36)	Q2	4 países	Estudio aleatorizado, doble ciego, doble simulación, grupos paralelos.	Comparar la eficacia y seguridad de la administración dos veces al día de una dosis fija combinando linagliptina 2,5mg + metformina 500mg, linagliptina 2,5mg + metformina 1000mg, con los componentes individuales	El estudio consiste en 5 brazos terapéuticos en los que se aleatoriza a los pacientes en uno de ellos: linagliptina 5 mg qd (n = 147); o metformina 500 mg bid (n = 146); o metformina 1000 mg bid (n = 145); o linagliptina 2.5 mg/metformina 500 mg SPC bid (n = 148); o linagliptina 2.5 mg/metformina 1000 mg SPC bid (n = 147), durante 24 semanas.	Evaluación de metformina en combinación a fármaco

				metformina (500mg o 1000mg dos veces al día) y linagliptina (5mg una vez al día) durante 24 semanas en pacientes con DM2 sin tratamiento previo con un control glucémico insuficiente.		
Pan C et al, 2016 (37)	Q3	China, Taiwán	Estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, control de placebo.	Determinar la eficacia y seguridad de alogliptina oral una vez al día en pacientes de China, Taiwán y Hong Kong con DM2.	Los pacientes fueron asignados a uno de los tres grupos antes de ser aleatorizados 1:1 para recibir o alogliptina 25 mg una vez al día o placebo una vez al día. Los grupos terapéuticos incluían: 1) monoterapia 2) adicionalmente metformina 3) adicionalmente pioglitazona (con o sin metformina).	Evaluación de metformina como terapia base en adición a otro fármaco.
Pettus J et al, 2016 (38)	Q1	11 países	Estudio aleatorizado, control de placebo, doble ciego.	Estudiar la eficacia de ranolazina para el control glucémico de pacientes con DM2 con una terapia de base con metformina o glimepirida.	Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir ranolazina o placebo dos veces al día durante 24 semanas adicionalmente a sus terapias de base.	Evaluación de metformina como terapia base en adición a otro fármaco.
Polidori D et al, 2016 (39)	Q1	13 países	Estudio aleatorizado, doble ciego, control activo, grupos paralelos, cinco brazos, multicéntrico.	Evaluar eficacia del tratamiento combinado entre diferentes agentes, basado en la eficacia de cada agente individualmente.	Los pacientes fueron aleatorizados con metformina únicamente, con canaglifozina 100mg, canaglifozina 300mg, coadministración de canaglifozina 100mg y metformina y coadministración de canaglifozina 300mg y metformina (1:1:1:1) durante 26 semanas.	Evaluación de la metformina como terapia base en adición a otro fármaco
Rosenstock J et al, 2016 (40)	Q1	12 países	Estudio aleatorizado, doble ciego, 5 brazos, grupos paralelos, multicéntrico.	Evaluar durante 26 semanas la eficacia, seguridad y tolerabilidad de canaglifozina en combinación con metformina como terapia combinada inicial en el tratamiento de pacientes con DM2 con control glucémico inadecuado con dieta y ejercicio	Los pacientes fueron asignados al azar (1: 1: 1: 1: 1) para recibir CANA100 / MET de liberación prolongada (XR), CANA300 / MET XR, CANA100, CANA300 o MET XR durante 26 semanas	Evaluación de metformina como terapia base en adición a otro fármaco.
Su K et al, 2016 (41)	Q4	China	Estudio aleatorizado.	Evaluar la eficacia y seguridad de la triple combinación (exenatida,	Los pacientes fueron aleatorizados en grupos de baja dosis (0.5 mg exenatida, 0.05 Uxkg ² -1xd ⁻¹ BIA30,	Evaluación de metformina en

				metformina/ insulina bifásica) como terapia para DM2 en pacientes con un deficiente control de la enfermedad.	y 0.01 g MET dos veces al día) y una dosis normal (2 mg exenatida, 0.2 Uxkg ^{2^-1} xd ⁻¹ BIA30, y 0.05 g MET dos veces al día) durante 48 semanas de tratamiento.	combinación a fármaco.
Linjawi S et al, 2016 (42)	Q3	5 países	Estudio aleatorizado, multicéntrico, estudio abierto, dos grupos paralelos	Confirmar la superioridad de IDegLira comparado con una continua terapia con GLP-1RA, en el control glucémico en pacientes con DM2 con un control inadecuado.	Los pacientes fueron aleatorizados con Insulina degludec/liraglutida + antidiabéticos orales y Liraglutida or exenatida + antidiabéticos orales	Evaluación de la metformina como terapia base en adición a otro fármaco
Leiter LA et al, 2016 (43)	Q3	20 países	Estudio aleatorizado, control activo, doble ciego	Comparar canaglifozina y glimepirida en combinación a metformina en pacientes con DM2 durante 52 semanas, más un periodo extendido de 52 semanas.	Pacientes fueron aleatorizados (1:1:1) con uno de los siguientes tratamientos una vez al día: canaglifozina 100 mg, canaglifozina 300 mg, o glimepirida (hasta un máximo de 6 o 8 mg).	Evaluación de la metformina como terapia base en adición a otro fármaco
Dou J et al, 2017 (44)	Q1	China	Multicéntrico, doble ciego, control activo, aleatorizado.	Evaluar seguridad y eficacia de saxagliptina y metformina durante 24 semanas como tratamiento primerizo para la DM2.	Los pacientes recibían aleatoriamente 5mg de saxagliptina más metformina, 5mg de saxagliptina más placebo o metformina más placebo. La saxagliptina se daba una vez al día y la metformina una o dos veces al día, desde 500mg hasta un máximo de 2000mg/día durante 8 semanas.	Evaluación de la metformina en combinación con otro fármaco.
Yang Wet al, 2017 (45)	Q1	4 países	Estudio aleatorizado, doble ciego, placebo controlado, 2 brazos, grupos paralelos, multicéntrico.	Evaluar los efectos en el control glucémico de lixisenatida vs placebo adicionalmente a un tratamiento con insulina basal (VI) ± metformina en la reducción de HbA1c en pacientes con un control insuficiente de DM2.	Pacientes fueron aleatorizados (1:1) con lixisenatida o placebo una vez al día durante el periodo de aleatorización.	Evaluación de metformina como terapia base en adición a otro fármaco.
Hollander P et al, 2017 (46)	Q3	16 países	Estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, control activo, grupos paralelos	Evaluar la eficacia y la seguridad de ertuglifozina vs glimepirida en pacientes con DM2 con un control inadecuado con metformina.	Los pacientes que recibían metformina C 1500 mg/día fueron aleatorizados 1:1:1 con ertuglifozina 15 o 5 mg una vez al día, o glimepirida.	Evaluación de la metformina como terapia base en adición a otro fármaco.

Kyung-Wan M et al, 2017 (47)	Q2	Corea y Taiwán	Estudio, multicéntrico, control de placebo, doble ciego, grupos paralelos, estudio comparativo	Examinar la eficacia y seguridad de ipraglifozina en combinación con metformina en pacientes con DM2.	Los pacientes fueron aleatorizados con ipraglifozina o placebo, combinado con metformina.	Evaluación de la metformina como terapia base en adición a otro fármaco
Han YA, 2018 (48)	Q1	Corea del Sur	Ensayo con doble ciego, aleatorizado, grupos paralelos, placebo controlado, multicéntrico, en 22 centros.	Evaluar la eficacia y la seguridad de ipraglifozina vs placebo como terapia adicional con metformina y sitagliptina.	Aleatoriamente los pacientes recibían ipraglifozina (50mg/días) o placebo como terapia adicional a metformina y sitagliptina.	Evaluación de metformina como terapia base en adición a otro fármaco.
Ji L et al, 2018 (49)	Q1	4 países	Estudio aleatorizado, doble ciego, placebo controlado, multicéntrico (59 sitios).	Estudiar la eficacia y seguridad durante 26 semanas dos veces al día de alogliptina + metformina como combinación de dosis fijada.	Aleatoriamente los pacientes recibían (1:1:1:1) placebo, alogliptina 12,5mg dos veces al día, metformina 500 mg dos veces al día o alogliptina 12,5mg + metformina 500mg dos veces al día.	Evaluación de la metformina en combinación con otro fármaco.
Ridderstråle M et al, 2018 (50)	Q1	23 países	Estudio aleatorizado, doble ciego, control activo, grupos paralelos	Pacientes con un control glicémico inadecuado con metformina, evaluar la reducción de hemoglobina glicosilada con un tratamiento de 104 semanas administrando 25 mg de empaglifozina vs glimepirida. Además, se evalúa la reducción de peso y de presión arterial, y del menor riesgo de hipoglicemia.	Después de 2 semanas siendo los pacientes tratados con placebo, fueron aleatorizados (1:1) con empaglifozina 25 mg o glimepirida 1-4 mg una vez al día durante 104 semanas, adicionalmente a la terapia con metformina IR y dieta y ejercicio.	Evaluación de metformina como terapia base en adición a otro fármaco.

Tabla 2: Características de los criterios de selección de la población a incluir en los 32 estudios seleccionados.

CITA	CRITERIOS INCLUSIÓN	CRITERIOS EXCLUSIÓN
Araki E et al, 2015 (19)	Pacientes ≥ 20 años, con un índice de masa corporal (IMC) de $\leq 45.0 \text{ kg/m}^2$ y concentraciones de HbA1c ≥ 7.0 hasta $\leq 10.0\%$, a pesar de la dieta y el ejercicio y monoterapia con SU, biguanidas, TZD, inhibidores alfa-glucosidasa, DPP-4, metglinida.	Síndrome coronario agudo, accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio (AIT) dentro de las 12 semanas previas al consentimiento informado; Indicación de enfermedad hepática, definida por niveles séricos de alanina transaminasa (ALT), aspartato transaminasa (AST) o fosfatasa alcalina (ALP) por encima de 3 veces el límite superior de la normalidad (ULN).
Gough SCL et al, 2015 (20)	Sujetos mayores de 18 años con DMT2 con una concentración de hemoglobina glicosilada de [HbA1c ≤ 8.3 o $> 8.3\%$ (≤ 67 o $> 67 \text{ mmol/mol}$)]; IMC máximo 40 kg/m^2 .	Daño en la función hepática definido como alanina aminotransferasa (ALAT) al menos 2.5 veces más de la tasa normal; daño en la función renal definida como creatinina en suero; control de calcitonina al menos 50 mg/L ; desorden cardiaco definido como insuficiencia cardiaca congestiva, angina de pecho inestable, embolia cerebral o infarto de miocardio en los 12 meses anteriores a la investigación y procedimientos revascularizadores coronarios, carotideo o periférico articular; hipertensión no controlada, tratada o no tratada; antecedentes de pancreatitis crónica o pancreatitis idiopática aguda.
Haering HU et al, 2015 (21)	Pacientes completando el periodo de tratamiento entero del anterior ensayo clínico 1245.19, 1245.20 o 1245.23, con o sin terapia de rescate.	Indicación de enfermedad de hígado; daño en la función renal definido como la tasa de filtración glomerular $< 30 \text{ ml/min}$ determinado en la visita en el ensayo clínico anterior; otras condiciones clínicas que podrían poner en riesgo la seguridad del paciente durante su participación
Kovacs CS et al, 2015 (22)	Hombres y mujeres con DMT2 con edades ≥ 18 años con un IMC $\leq 45 \text{ kg/m}^2$; un nivel de HbA1c $> 7\%$ y $\leq 10\%$ a pesar de un régimen con dieta y ejercicio; pacientes que recibían pioglitazona en monoterapia $>$ o igual a 30 mg/día , o pioglitazona + metformina ($\geq 1500 \text{ mg/día}$) durante 12 semanas o más antes de que la aleatorización se llevara a cabo.	Indicación de enfermedad del hígado, o una severa disfunción renal (filtrado glomerular $<$ o igual a $30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$); infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o TIA en los tres meses anteriores; contraindicaciones con la pioglitazona y a pioglitazona/metformina; tratamiento con esteroides sistémicos u hormonas tiroideas durante las 6 semanas anteriores al estudio u otro desorden hormonal a parte de DMT2; abuso de alcohol u tras drogas en los 3 meses anteriores al estudio; alguna condición clínica que pueda poner en riesgo la seguridad del paciente
Mathieu C et al, 2015 (23)	Para ambos grupos serán elegidos pacientes hombres y mujeres ≥ 18 años.	Cualquier trastorno endocrino, psiquiátrico o reumático inestable; sujeto en riesgo de deshidratación o depleción de volumen; Hipertensión no controlada; Enfermedad cardiovascular; Insuficiencia cardíaca congestiva; Insuficiencia moderada o grave de la función renal; Enfermedad hepática; Antecedentes de hemoglobinopatía; Neoplasia maligna; Estado inmunocomprometido conocido; Presencia de hematuria; Valores anormales de T4 libre.
Merker L et al, 2015 (24)	Pacientes con DMT2 con un control glucémico insuficiente [HbA1c $\geq 53 \text{ mmol/mol}$ ($\geq 7\%$) and $\leq 86 \text{ mmol/mol}$ ($\leq 10\%$)] a pesar de tener un programa de ejercicio y dieta y recibir un régimen estable de metformina ($\geq 1500 \text{ mg / día}$ o dosis máxima según la etiqueta local; sin cambios durante ≥ 12 semanas antes de la aleatorización); IMC $\leq 45 \text{ kg/m}^2$.	Hiperglucemia no controlada (niveles de glucosa $> 13.3 \text{ mmol/tras ayuno nocturno}$, confirmado por una segunda medida), indicación de daño hepático o daño en la función renal (estimación de tasa de filtrado glomerular (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$).

Moses R et al, 2015 (25)	Pacientes de 18-78 años de edad que tuviesen DMT2 con un control glucémico inadecuado (HbA1c $\geq 7.5\%$ y $\leq 10.5\%$) con una dosis estable de glimiperida (≥ 2 mg, q.d.) o gliclazida ($\geq 50\%$ de la máxima dosis registrada para la formulación específica) y metformina (≥ 1500 mg/día) durante 10 semanas antes al periodo de selección.	Pacientes con DMT1 antecedentes de ketoacidosis; También personas con un desorden cardiovascular en los 3 meses anteriores, deficiencia renal (aclaramiento de creatinina estimado < 60 mL/min), elevado valor de (> 2 veces mayor que el límite máximo) alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST), o prueba en ayunas con valores de glucosa < 7.2 mmol/L or > 14.4 mmol/L en la aleatorización.
Rosenstock J et al, 2015 (26)	HbA1c $> 0 = a 7.5\%$ y $< 0 = a 10.0\%$; Índice de masa corporal (IMC) $< 0 = a 45$ kg / m ² ; Diagnóstico clínico de diabetes mellitus tipo 2 durante más de 12 meses; pacientes que reciban como tratamiento para la diabetes solo metformina o 2 o más antidiabéticos orales y en dosis estables durante al menos 3 meses antes de la inscripción; Los sujetos que reciben metformina deben tomar al menos 1,5 g al día o hasta la dosis máxima tolerada; Volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV1) $> 0 =$ al 70%; Capacidad vital forzada (FVC) $> 0 =$ al 70%; Volumen espiratorio forzado en un segundo como porcentaje de la capacidad vital forzada (FEV1 / FVC) $> 0 =$ al límite inferior normal de NHANES III (LLN)	Cualquier hallazgo radiológico clínicamente significativo en el examen de radiografía de tórax; Enfermedad renal o disfunción renal; Disfunción cardiovascular significativa o antecedentes de la misma dentro de los 12 meses de la detección; arritmia grave, tratamiento con medicamentos para controlar / tratar las arritmias; infarto de miocardio; cirugía cardíaca; antecedentes de enfermedad cardíaca valvular; Uso previo o actual de amiodarona; Tratamiento con análogos del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1), tiazolidinedionas o medicamentos para perder peso dentro de los 3 meses posteriores a la detección; Tratamiento con análogos del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1), tiazolidinedionas o medicamentos para perder peso (p. Ej., Sibutramina, orlistat) dentro de los 3 meses posteriores a la detección; Antecedentes de embolia pulmonar o trombosis venosa profunda en los 12 meses previos a la detección.
Wang W et al, 2015 (27)	Pacientes tratados previamente con metformina sola, o con metformina más otro medicamento antidiabético oral (la terapia antidiabética no debe modificarse durante 6 semanas antes del consentimiento informado y los pacientes deben recibir el estándar asesoramiento sobre dieta y ejercicio); Hemoglobina glicosilada A1 (HbA1c) en la visita 1a (detección): Para pacientes sometidos a lavado de medicación previa: HbA1c = 7.0 a = 9.5% Para pacientes que no se lavan de medicación previa: HbA1c = 7.0 a = 10.0%; Hemoglobina glicosilada A1 (HbA1c) = 7.0 a = 10.0% en la visita 2 (inicio de la investigación); Edad = 18 y < 80 años en la visita 1a (evaluación); IMC (índice de masa corporal) = 45 kg / m ² en la visita 1a (evaluación).	Infarto de miocardio, accidente cerebrovascular; Función hepática alterada; Hiperglucemia no controlada; Hipersensibilidad conocida o alergia al producto en investigación o sus excipientes o metformina o placebo; Tratamiento con rosiglitazona o pioglitazona dentro de los 3 meses previos al consentimiento informado; Tratamiento con un análogo inyectable de péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) (por ejemplo, exenatida), inhibidor de la dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-IV) dentro de los 3 meses previos al consentimiento informado; Tratamiento con insulina dentro de los 3 meses previos al consentimiento informado; Tratamiento con medicamentos contra la obesidad dentro de los 3 meses previos al consentimiento informado; Tratamiento actual con esteroides sistémicos en el momento del consentimiento informado o cambio en la dosis de hormonas tiroideas dentro de las 6 semanas anteriores al consentimiento informado; Insuficiencia renal o insuficiencia renal (creatinina sérica = 1,5 mg / dl según lo determinado en la visita 1a); Deshidratación por juicio clínico del investigador; Insuficiencia cardíaca congestiva inestable o aguda.
Del Prato S et al, 2015 (28)	Personas tratadas con medicamentos antidiabéticos orales, incluida metformina, durante al menos 8 semanas antes de la inscripción; HbA1c $> 6.5\%$ y $< / = 10\%$	Diabetes tipo 1; Terapia con insulina dentro del año de inscripción; Insuficiencia o disfunción renal.

Onishi Y et al, 2015 (29)	Diabetes mellitus tipo 2, diagnosticada durante al menos 1 año antes de la visita de selección, insuficientemente controlada con una sulfonilurea sola o una sulfonilurea en asociación con metformina	Uso de agentes reductores de la glucosa orales o inyectables que no sean SU o metformina dentro de los 3 meses anteriores al momento de la detección; nivel de glucosa plasmática en ayunas (FPG) en la detección de > 250 mg / dL (13.9 mmol / L); y antecedentes de pancreatitis inexplicada, pancreatitis crónica, pancreatectomía, cirugía estomacal / gástrica, enfermedad inflamatoria intestinal o enfermedad renal en etapa terminal (definida por un aclaramiento de creatinina sérica de <15 ml / min) y / o diálisis.
Ekholm E, 2016 (30)	Sujetos con DM2 con HbA1c $\geq 8.0\%$ y $\leq 12.0\%$; IMC ≤ 45.0 kg/m ² .	Tasa de filtración glomerular estimada < 60 mL/min/1,73m ² y creatinina en suero ≥ 1.5 mg/dL en hombres y ≥ 1.4 mg/dL en mujeres; hipertensión sistólica arterial no controlada ≥ 160 mmHg y/o presión arterial diastólica ≥ 100 mmHg; enfermedad hepática; enfermedad cardiovascular en los últimos 3 meses
Hadjadj S et al, 2016 (31)	Hombres y mujeres con un régimen de dieta y ejercicio, que no hayan sido tratados con antidiabéticos orales en las 12 semanas anteriores a la aleatorización; HbA1c $\geq 7.5\%$ and $\leq 12\%$; IMC ≤ 45 kg/m ² .	Daño en la función renal, definido como la tasa de aclaramiento de creatinina estimada (eGCr) <60 ml/min.
Kaku K et al, 2016 (32)	Pacientes con edades de ≥ 20 a <75 con diagnóstico de DM2 que no tuvieran mal funcionamiento hepático, cardiovascular o pulmonar.	Pacientes que usaban otros agentes antidiabéticos aparte de la alogliptina durante el periodo de estudio o habían tenido algún evento de disfunción renal.
Lim S et al, 2016 (33)	Hombres y mujeres, ≥ 20 años que no hayan recibido medicación antidiabética; personas con nivel de HbA1c de 7.5–11.0% y FPG <270 mg/dl.	Pacientes diagnosticados de DM1; IMC <20 kg/m ² o >40 kg/m ² ; que tuvieran una concentración de creatinina sérica elevada (>1.5 mg/dl) o el ratio de aspartato/alanina aminotransferasa (AST/ALT) (>2.5 veces mayor que el valor normal); hayan sufrido un infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio en los 6 meses anteriores; o enfermedades inestables como insuficiencia cardíaca congestiva o arritmia; personas que el investigador no creía apropiadas para el ensayo clínico.
Mathieu C et al, 2016 (34)	Para ambos grupos serán elegidos pacientes hombres y mujeres ≥ 18 años.	Cualquier trastorno endocrino, psiquiátrico o reumático inestable; sujeto en riesgo de deshidratación o depleción de volumen; Hipertensión no controlada; Enfermedad cardiovascular; Insuficiencia cardíaca congestiva; Insuficiencia moderada o grave de la función renal; Enfermedad hepática; Antecedentes de hemoglobinopatía; Neoplasia maligna; Estado inmunocomprometido conocido; Presencia de hematuria; Valores anormales de T4 libre.
Matthaei S et al, 2016 (35)	Sujetos con DM2 con control glucémico inadecuado (HbA1c de laboratorio central ≥ 8.0 y $\leq 11.5\%$); Terapia estable con metformina durante al menos 8 semanas antes de la visita de selección a una dosis ≥ 1500 mg por día; IMC ≤ 45.0 kg / m ² en la visita de selección.	Cualquier trastorno endocrino, psiquiátrico o reumático inestable; sujeto en riesgo de deshidratación o depleción de volumen; Hipertensión no controlada; Enfermedad cardiovascular; Insuficiencia cardíaca congestiva; Insuficiencia moderada o grave de la función renal; Enfermedad hepática; Antecedentes de hemoglobinopatía; Neoplasia maligna; Estado inmunocomprometido conocido; Presencia de hematuria; Valores anormales de T4 libre.

<p>Mu Y et al, 2016 (36)</p>	<p>Pacientes en régimen de dieta y ejercicio que no han tomado fármacos anteriormente; Hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c) en V1a $\geq 7.5\%$ $< 11\%$ para el grupo principal y HbA1c $\geq 11.0\%$ para el grupo paralelo adicional; Edad ≥ 18 y ≤ 80 años en la visita 1a; Índice de masa corporal (IMC) ≤ 40 kg/m² en la visita 1a.</p>	<p>Accidente cerebrovascular agudo o ataque isquémico transitorio; Función hepática alterada; Hipersensibilidad conocida o alergia a la linagliptina o sus excipientes o metformina o placebo; Tratamiento actual con esteroides sistémicos; Insuficiencia renal o daño renal; Cirugía bariátrica en los últimos dos años y otras cirugías gastrointestinales que inducen malabsorción crónica; Deshidratación; Insuficiencia cardíaca congestiva; Acidosis metabólica aguda o crónica; Intolerancia hereditaria a galactosa; Antecedentes conocidos de pancreatitis y pancreatitis crónica; Historial médico de cáncer.</p>
<p>Pan C et al, 2016 (37)</p>	<p>Índice de masa corporal entre rango aceptable; control glucémico inadecuado.</p>	<p>Tiene una presión arterial sistólica más allá del rango aceptable en la visita de detección; Tiene insuficiencia cardíaca de clase III o IV de la New York Heart Association, independientemente de la terapia; Tiene alguna enfermedad o debilidad importante que, en opinión del investigador, prohíbe al sujeto completar el estudio; Tiene antecedentes de hipersensibilidad o alergias a cualquier inhibidor de DPP-4.</p>
<p>Pettus J et al, 2016 (38)</p>	<p>Pacientes 18 a 75 años; HbA1c 7-10% y glucosa sérica en ayunas (FSG) 7.2–13.3 mmol/l (130–240 mg/dl); Índice de masa corporal 25–45 kg m² y una concentración de péptido C en suero en ayunas ≥ 0.27 nmol/L.</p>	<p>Un evento cardiovascular clínicamente significativo o cerebrovascular dentro de los 3 meses anteriores a la detección; hipertensión inadecuadamente controlada; un QTc > 500ms; cirugía bariátrica o cambio de peso significativo dentro de 2 meses anteriores al estudio; Una tasa estimada de filtración glomerular (TFGe) < 30 ml / min / 1.73m².</p>
<p>Polidori D et al, 2016 (39)</p>	<p>Pacientes entre 18 y 75 años con un control glucémico inadecuado (HbA1c ≥ 7.5 hasta $\leq 12.0\%$) con dieta y ejercicio y que no estaban siendo tratados con un agente antihiperoglucémico durante las 12 semanas anteriores al estudio; glucosa plasmática en ayunas menor o igual a 300 mg/dL (16.7 mmol/L) antes de la aleatorización.</p>	<p>Antecedentes de cetoacidosis diabética, diabetes mellitus tipo 1 (DMT1), trasplante de páncreas o de células beta, o diabetes secundaria a pancreatitis o pancreatectomía; Tiene antecedentes de una enfermedad, o actualmente activa, considerada clínicamente significativa por el investigador o cualquier otra enfermedad que el investigador considere que debe excluir al paciente del estudio o que pueda interferir con la interpretación de los resultados del estudio.</p>
<p>Rosenstock J et al, 2016 (40)</p>	<p>No esté en tratamiento con un agente antihiperoglucémico (al menos 12 semanas antes de la detección) y tenga una visita de detección de hemoglobina glicosilada (HbA1c) por punción digital de más del 7% y menos del 12.5%; detección de HbA1c mayor o igual al 7,5 por ciento y menor o igual al 12 por ciento según lo determine el laboratorio central.</p>	<p>Trasplante de páncreas o de células beta, o diabetes secundaria a pancreatitis o pancreatectomía; Antecedentes de malabsorción hereditaria de glucosa-galactosa o glucosuria renal primaria; Tiene antecedentes de una enfermedad, o actualmente activa, considerada clínicamente significativa por el investigador o cualquier otra enfermedad que el investigador considere que debe excluir al paciente del estudio o que pueda interferir con la interpretación de los resultados del estudio.</p>
<p>Su K et al, 2016 (41)</p>	<p>Pacientes que han experimentado un fracaso de la terapia de DM2 después del uso de un solo tipo de medicamento (exenatida, MET o BIA) durante 3 a 12 meses; (2) tenía un nivel de hemoglobina A1c (HbA1c) de $>$ o igual a 10.5%; tenía un índice de masa corporal (IMC) de ≥ 40 kg / m²; no tuvieron hallazgos anormales clínicamente significativos.</p>	<p>Había usado cualquier medicamento recetado para perder peso en los 3 meses anteriores al estudio; habían sido tratados con insulina, tiazolidinedionas, meglitinidas u otro medicamento para la diabetes (con la excepción de exenatida, MET y BIA) durante 2 semanas dentro de los 3 meses anteriores al estudio.</p>

Linjawi S et al, 2016 (42)	Tratamiento con agonista del receptor de GLP-1 diario a la dosis máxima de acuerdo con la etiqueta local (es decir, 1,8 mg una vez al día (OD) Victoza® (liraglutida) o 10 microgramos dos veces al día (BID) Byetta® (exenatida)) o dosis máxima tolerada documentada (es decir 1.2 mg de OD Victoza® (liraglutida) o 5 microgramos BID Byetta® (exenatida)) en combinación con una dosis diaria estable de metformina (igual o superior a 1500 mg o dosis máxima tolerada documentada) durante 90 días o más antes de la visita de selección; IMC (índice de masa corporal) igual o inferior a 40 kg / m ^ 2	Uso de medicamentos antidiabéticos orales (DAO) (excepto metformina, pioglitazona y sulfonilurea) durante 90 días o menos antes de la visita de selección (Visita 1); Uso de cualquier medicamento (excepto metformina, pioglitazona, sulfonilurea y agonista del receptor de GLP-1) que podría interferir con el nivel de glucosa en sangre (por ejemplo, corticosteroides sistémicos); Tratamiento con cualquier régimen de insulina; Detección de calcitonina igual o superior a 50 ng / l; Trastornos cardiovasculares definidos como: insuficiencia cardíaca congestiva (New York Heart Association (NYHA) clase III-IV), diagnóstico de angina de pecho inestable, accidente cerebrovascular y / o infarto de miocardio en las últimas 52 semanas antes de la visita de selección (Visita 1) y / o procedimientos de revascularización de la arteria coronaria, carótida o periférica planificados; Retinopatía proliferativa que requiere tratamiento agudo o maculopatía (edema macular) según la opinión del investigador; Sujetos con una enfermedad clínicamente significativa, activa (durante los últimos 12 meses) del sistema gastrointestinal, pulmonar, endocrinológico (excepto la diabetes mellitus tipo 2), neurológico, genitourinario o hematológico que, en opinión del investigador, puede confundir los resultados de la prueba o plantea un riesgo adicional en la administración de productos de prueba; Antecedentes de pancreatitis crónica o pancreatitis aguda idiopática..
Leiter LA et al, 2016 (43)	Índice de masa corporal > = 22 a <= 45 kg / m2, en el cribado; Los pacientes deben tomar una dosis estable de metformina como monoterapia en el cribado; Los pacientes deben tener una HbA1c entre > = 7% y <= 9.5% en la semana 2.	Antecedentes de páncreas o trasplante de células beta; Antecedentes de retinopatía diabética proliferativa activa; Antecedentes de malabsorción hereditaria de glucosa-galactosa o glucosuria renal primaria; Enfermedad renal que requiere tratamiento con terapia inmunosupresora en los últimos 12 meses antes de la detección o antecedentes de diálisis o trasplante renal; Terapia con tiazolidinediona en las últimas 16 semanas antes de la detección.
Dou J et al, 2017 (44)	Pacientes >= 18 años que no hayan recibido tratamiento para la diabetes tipo 2 o que hayan recibido por menos de 28 días desde su diagnóstico (y que no hayan recibido tratamiento antihiper glucémico por más de 3 días consecutivos o 7 días no consecutivos las 8 semanas anteriores a la investigación), que cumplieren las siguientes características: diagnóstico positivo en diabetes tipo 2; índice de masa corporal (IMC) ≤40 kg/m2.	Mujeres embarazadas o lactantes; evento cardiovascular en los 3 meses anteriores al estudio o antecedentes de enfermedad renal inestable o que progresa rápidamente.
Yang Wet al, 2017 (45)	Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) diagnosticados durante al menos 1 año en el momento de la visita de detección no suficientemente controlados con insulina basal ± metformina.	Edad < edad legal de la edad adulta; HbA1c <7% o > 10.5%; Historia de hipoglucemia inconsciente; Índice de masa corporal (IMC) ≤20 kg / m ² ; Uso de otros agentes reductores de la glucosa orales o inyectables que no sean insulina basal o metformina dentro de los 3 meses previos al momento del examen.
Holland r P et al, 2017 (46)	Pacientes en monoterapia con metformina o metformina en combinación con un solo agente anti-hiperglucémico (AHA) permitido, los inhibidores de DPP-4, meglitinidas y AGI se	Diabetes mellitus tipo 1 o antecedentes de cetoacidosis u otros tipos específicos de diabetes; hipersensibilidad o intolerancia conocida a cualquier inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2); Uso de los siguientes agentes terapéuticos dentro de las 12 semanas posteriores a la

	enumeran como AHA permitidos junto con sulfonilureas antes de la participación en el estudio; Índice de masa corporal (IMC) $\geq 18.0 \text{ kg / m}^2$.	participación en el estudio: insulina, agentes anti-hiperglucémicos inyectables, pioglitazona o rosiglitazona, otro inhibidor de SGLT2, bromocriptina, colesvelam y cualquier otra terapia antihyperglucémica; Hipersensibilidad o intolerancia conocida a metformina o glimepirida; programa de pérdida de peso o medicamento o medicamento asociado con cambios de peso y no es estable en peso; Antecedentes de infarto de miocardio, angina inestable, revascularización arterial, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio o insuficiencia cardíaca funcional clase III-IV de la Asociación del Corazón de Nueva York (NYHA) dentro de los 3 meses anteriores a la participación en el estudio; Uropatía obstructiva activa o catéter urinario permanente; Antecedentes de malignidad ≤ 5 años antes de la participación en el estudio; Discrasias sanguíneas o cualquier trastorno que cause hemólisis o glóbulos rojos inestables; En tratamiento por hipertiroidismo; Un procedimiento quirúrgico dentro de las 6 semanas previas a la participación en el estudio o cirugía mayor.
Kyung-Wan M et al, 2017 (47)	Paciente con diabetes mellitus tipo 2 al menos 12 semanas antes del estudio; Con una dosis estable de al menos 1500 mg / día de monoterapia con metformina o al menos 1000 mg / día de monoterapia con metformina para el sujeto que no puede valorar hasta 1500 mg / día debido a problemas de seguridad de la metformina; IMC de 20.0 a 45.0 kg / m ² ; Un valor de HbA1c entre 7.0 y 10.0% en el cribado.	Diabetes mellitus tipo 1; Retinopatía diabética proliferativa; Recibir insulina dentro de las 12 semanas previas al estudio; Antecedentes de enfermedad(s) renal(es) clínicamente significativa(s); Disuria significativa causada por una vejiga neurogénica o una hipertrofia benigna de próstata, etc.; Infección del tracto urinario o infección genital; Uso continuo de corticosteroides sistémicos, inmunosupresores o diuréticos de asa; Antecedentes de ataque cerebrovascular, angina inestable, infarto de miocardio, angioplastia, enfermedades cardíacas graves en las 12 semanas previas al estudio; Antecedentes de tratamiento con ASP1941; Proporción de microalbúmina urinaria / creatinina urinaria > 300 mg / g.
Han YA, 2018 (48)	Pacientes con edades entre 19-74 años con un diagnóstico de DMT2 confirmado; tratados con metformina ≥ 1500 mg/día (o ≥ 1000 mg/día) y sitagliptina 100mg/día al menos las 8 semanas anteriores a la participación del estudio; HbA1c 7.0-10.5%, IMC 10.0-45kg/m ² .	Diagnóstico de DMT1; retinopatía diabética proliferativa; enfermedad renal como la enfermedad oclusiva renovascular, nefrectomía o trasplante renal.
Ji L et al, 2018 (49)	Pacientes con edades entre 18-74 años de edad con un diagnóstico de DMT2 con un control glucémico inadecuado.	Antecedentes de enfermedad hepática o cardíaca
Ridderstråle M et al, 2018 (50)	Pacientes en régimen de dieta y ejercicio, pretratados con metformina 12 semanas antes de la aleatorización; HbA1c igual o mayor que 7.0% y menor o igual a 10% en la visita 1; 18 años o más; IMC igual o inferior a 45 kg / m ² .	Cualquier otro medicamento antidiabético dentro de las 12 semanas previas a la aleatorización, excepto metformina; Síndrome coronario agudo (angina de pecho no STEMI, STEMI inestable), accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio dentro de las 12 semanas de consentimiento informado; Indicación de enfermedad hepática; Insuficiencia renal moderada a severa; Discrasias sanguíneas o cualquier trastorno que cause hemólisis o glóbulos rojos inestables; Contraindicaciones o hipersensibilidad a fármacos concomitantes; Tratamiento con medicamentos contra la obesidad.

Tabla 3: Características de la descripción de la población finalmente incluida en los 32 estudios seleccionados.

CITA	LIMITACIONES SEGÚN EL TIPO DE POBLACIÓN INCLUIDA	TAMAÑO DE LA MUESTRA	EDADES	SEXO	DURACIÓN ENFERMEDAD	OTRAS COMORBILIDADES	OTRO TRATAMIENTO
Araki E et al, 2015 (19)	La falta de grupo placebo de comparación.	1160 participantes	Rango de medias: 57,7 - 63,3 años	Mujeres: 28%	NA	IMC: rango de medias entre 24,3 y 26,8 kg/m ² ; presión diastólica: rango de medias entre 76,5 y 80,3; Presión sistólica: rango de medias entre 130,2 y 136,6. HBA1C: rango de medias entre 7,51 y 8,06	NA
Gough SCL et al, 2015 (20)	NA	1663 participantes	Edad media 55 años	Mujeres: 49,2%	Duración media: 7,2 años	Media IMC de 31,3 kg/m ²	Un 81,6% estaba siendo tratado solo con metformina antes de la investigación; un 18,1% estaba siendo tratado con metformina + pioglitazona.
Haering HU et al, 2015 (21)	Solo 71.2% de los pacientes tratados en el estudio inicial de 24 semanas fueron tratados en este estudio.	2705 participantes	Edad media 55,6 años.	Mujeres: 44,7%	Duración media: =< 1 año: 1,8%; de 1 a 5 años 20,7%; entre 5 y 10 años un 37,1%; > 10 años 40,4%	Media IMC 28,2kg/m ² ; presión arterial sistólica media: 128,9mmHg; presión arterial diastólica media: 78,6mmHg	NA
Kovacs CS et al, 2015 (22)	Solo el 61,2% de los pacientes tratados en el estudio inicial de 24 semanas se trataron en el estudio de extensión.	499 participantes	Edad media 53,5 años.	Mujeres: 51,6%	Duración media: <= 1 año: 13,1%; de 1 a 5 años 43%; entre 5 y 10 años un 27,1%; y más de 10 años 16,9%	Media IMC 29,2kg/m ² ; presión arterial sistólica media: 126,1mmHg; presión arterial diastólica media: 76,9mmHg	NA

Mathieu C et al, 2015 (23)	NA	320 participantes	Edad media 55,1 años. 51 participantes de 320 eran mayores de 65 años de edad (16%)	Mujeres: 54,4%	Duración media: 7,6 años.	Tasa de filtrado glomerular media; 92,5 mL/min/1,73 m2	NA
Merker L et al, 2015 (24)	Solo el 72,5% de los pacientes tratados en el estudio inicial de 24 semanas se trataron en el estudio de extensión y hubo diferencias entre aquellos que participaron y aquellos que no.	637 participantes	Edad media 55,7 años.	Mujeres: 43,3%.	Duración media: =< 1 año: 9,1%; de 1 a 5 años 36,1%; entre 5 y 10 años un 32,5%; y más de 10 años 22,3%	Media IMC 29,2kg/m2; media de peso corporal 81,2kg; presión arterial sistólica media: 129,4 mmHG; presión arterial diastólica media: 78,7 mmHG.	NA
Moses R et al, 2015 (25)	Solo los pacientes que recibieron glimepirida o gliclazida fueron incluidos en el estudio.	427 participantes	Edad media 54,9 años.	Mujeres: 54,3%	Duración media: 7,75 años.	Media IMC 29,2 kg/m2; media de peso corporal 77,1kg.	NA
Rosenstock J et al, 2015 (26)	NA	353 participantes	Edad meda 56,7 años	Mujeres: 55,8%	Duración media: 9,45 años.	Media IMC 32 kg/m2.	NA
Wang W et al, 2015 (27)	NA	305 pacientes	Edad media 55,5 años.	Mujeres: 50,2%	Duración media; igual o menos de 1 año:36,95%; de 1 a 5 años: 20,7%; más de 5 años: 45,15%.	El 49,5% de los participantes tenían un ≤ 25 kg/m2; peso corporal medio 68,3 kg.	NA
Del Prato S et al, 2015 (28)	Posible sesgo de selección debido a la pérdida de pacientes en la extensión del estudio.	801 participantes	Edad media 58,4	Mujeres: 44,9%	Duración media 6,2 años.	Media IMC 31,6 kg/m2; media de peso corporal 88,85 kg; media de circunferencia de la cintura 105,32 cm; media de presión arterial sistólica: 133 mmHg; media presión arterial diastólica: 80,55 mmHg	NA
Onishi Y et al, 2015 (29)	NA	859 participantes	Edad media 57,2 años.	Mujeres: 49.5%	Duración media 12,4 años	Peso corporal medio 67,6 kg; IMC medio 25,5 kg/m ²	NA
Ekholm E, 2016 (30)	NA	534 participantes	Edad media 54 años.	Mujeres: 79%	Duración media: 7,4 años	Media IMC 31kg/m2	NA

Hadjadj S et al, 2016 (31)	NA	1413 participantes	Edad media 52,6 años	Mujeres: 43,7%	Duración media: =< 1 año: 53,6%; de 1 a 5 años 29,5%; entre 5 y 10 años un 11,4%; > 10 años 5,4%	Media IMC 30,51kg/m ² ; presión arterial sistólica media: 113mmHg; presión arterial diastólica media: 70mmHg	NA
Kaku K et al, 2016 (32)	Pacientes con edades <20 o ≥75 años, o con evidente deficiencia renal o hepática fueron excluidos, por lo que la efectividad de la combinación terapéutica no se pudo confirmar en estos pacientes. Problemas de validez externa a otras poblaciones diferentes a la japonesa.	374 participantes	Edad media 57.2	Mujeres: 28,3%	Duración media: 7.16 (5.20)	Hb glicosilada: 7.84 (0.80)	NA
Lim S et al, 2016 (33)	NA	433 participantes	Edad media 53,9 años. Un 17,7% fueron clasificados como ancianos (≥65 años).	Mujeres: 43,7%	Duración media: 3,93 años.	Media IMC 26,6kg/m ² . Media de colesterol total 188,33mg/dl.	NA
Mathieu C et al, 2016 (34)	Pacientes tenían un rango de Hb glicosilada entre 7 y 10,5%, por lo que los resultados no pueden extrapolarse a pacientes con diabetes más severa.	320 participantes	Edad media 55,1 años. 51 participantes de 320 eran mayores de 65 años de edad (16%)	Mujeres: 54,4%	Duración media: 7,6 años.	Media IMC 31,7 kg/m ²	NA
Matthaei S et al, 2016 (35)	NA	315 participantes	Edad media 54,6 años (86,3% eran < de 65 años).	Mujeres: 52,7%	Duración media: 7,75 años.	Media IMC 31,4kg/m ² ; media de peso corporal 88kg.	NA
Mu Y et al, 2016 (36)	NA	873 participantes	Edad media 51 años	Mujeres: 39,9% y hombres 60,1%	Duración media; igual o menos de 1 año: 81,2%; de 1 a 5 años 13,6%; entre 5 y 10 años un	Media IMC 26 kg/m ² .	NA

					4,6%; y más de 10 años 0,7%		
Pan C et al, 2016 (37)	Pequeño tamaño de muestra	506 participantes	Edad media 52,6. 440 (87%) eran menores de 65 años.	Mujeres: 45,7%	Duración media 4,23 años.	Media IMC 25,73 kg/m ²	NA
Pettus J et al, 2016 (38)	Entre un 14 y un 20% no pudieron completar el seguimiento de 24 semanas.	431 participantes	Edad media 57,5	Mujeres: 53,0%	Duración media: 6,8 años.	Media IMC 31,95 kg/m ²	NA
Polidori D et al, 2016 (39)	NA	1186 participantes	Edad media 54,9.	Mujeres: 52,0%	Duración media: entre 2,9 y 3,4 años.	La media base de HbA1c oscilando entre 8,8% y 8,9% entre los grupos. La media de la tasa estimada de filtración glomerular entre 85 hasta 90ml/min/1.73m ² .	NA
Rosenstock J et al, 2016 (40)	NA	1186 participantes	Edad media 54,9	Mujeres: 52%	Duración media: 3,93 años.	Media IMC 32,5 kg/m ² ; media de peso corporal 91kg.	NA
Su K et al, 2016 (41)	NA	200 pacientes	Edad media 59 años (rango 48- 68).	Mujeres: 52%	Duración media: 6 años.	Media IMC 28,2kg/m ² ; presión arterial sistólica media: 139mmHg; presión arterial diastólica media: 83,5mmHg.	NA
Linjawi S et al, 2016 (42)	NA	438 participantes	Edad media 58,3 años	Mujeres: 48,9%	Duración media: 10,4 años.	IMC medio 32,95 kg/m ²	NA
Leiter LA et al, 2016 (43)	NA	1452 participantes	Edad media 56,2 años; 16,8% eran igual o mayores de 65 años	Mujeres: 47,9%	Duración media: 6,6 años.	Peso corporal medio 86,6 kg; IMC medio 31 kg/m ²	NA
Dou J et al, 2017 (44)	NA	640 participantes	Edad media 50,1 años.	Mujeres: 33,5%	Duración media: 0,81 años	Media IMC 26,6kg/m ²	NA
Yang Wet al, 2017 (45)	Los pacientes del grupo de lixisenatida sufrieron un mayor número de reacciones adversas, lo cual resultó en un mayor	447 participantes	Edad media 55 años	Mujeres: 54,7%	Duración media 10,3 años.	Media IMC 27,7 kg/m ²	Tratamiento con insulina (media de duración del

	número de abandonos del estudio (un 3,6% del grupo, frente a un 1,8% del grupo de placebo).						tratamiento: 2,2 años)
Hollander P et al, 2017 (46)	NA	1326 participantes	Edad media 58,2 años	Mujeres: 51,5%	Duración media: 7,5 años.	Media IMC 31,4 kg/m ² ; media de peso corporal 86,8 kg	NA
Kyung-Wan M et al, 2017 (47)	Pequeño tamaño de muestra	171 participantes	Edad media 56,1 años; igual o mayores de 65 años el 21,9%	Mujeres: 54%	Duración media 90,25 meses	Media IMC 25,83 kg/m ² ; IMC igual o mayor a 25 kg/m ² : (50%); media de peso corporal 68,54 kg; media circunferencia de la cintura 86,2 cm	NA
Han YA, 2018 (48)	El tamaño de muestra fue relativamente pequeño.	143 participantes	Edad media 57,53	Mujeres: 50,4%	Duración media: 55,25 meses	Media IMC 37'5kg/m ² ; media de la circunferencia de la cintura: 89,285cm	NA
Ji L et al, 2018 (49)	El estudio se llevó a cabo en países del este asiático y con criterios de selección limitados, por lo que no podría extrapolarse a la población con diabetes tipo 2 de forma general.	591 participantes	Edad media 53.6	Mujeres: 43,4%	NA	Media IMC: 26,3 (3,81); Hb glicosilada media: 8,37 (0,77)	NA
Ridderstråle M et al, 2018 (50)	Pequeño tamaño muestral	1549 participantes	Edad media 55,9 años	Mujeres: 44,8%	NA	IMC ≤45 kg/m ² .	NA