



FÁRMACOS CON EFECTO INCRETINA EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES DE TIPO 2

Gabriel Giménez Pérez

Unidad de Endocrinología, Diabetes y Nutrición (UDEN).

Servicio de Medicina Interna.

Hospital General de Granollers

Resumen

Las incretinas naturales (GLP-1 y GIP) son hormonas del tracto gastrointestinal con efectos insulino-secretor e inhibidor de la secreción de glucagón que se ponen de manifiesto después de la ingestión de hidratos de carbono y no con la administración de glucosa por vía endovenosa. Su utilización terapéutica está limitada por una semivida muy corta debido a la rápida degradación por el enzima DPP-4. Recientemente, se han incorporado nuevos fármacos en el arsenal terapéutico de la diabetes mellitus de tipo 2 (DM2) basados en la potenciación del efecto incretina. Los inhibidores de la DPP-4 (sitagliptina y vildagliptina) son fármacos de administración oral que, al inhibir la degradación del GLP-1 y del GIP, incrementan sus niveles plasmáticos. Son fármacos de potencia moderada (disminución de HbA1c 0,62%-0,85%) y con un buen perfil de tolerabilidad. La exenatida es un análogo del GLP-1 resistente al efecto de la DPP-4. Se administra por vía subcutánea dos veces al día y tiene un efecto hipoglucemiante similar a los fármacos disponibles (disminución de HbA1c 0,81%-1,13%). A parte de incrementar la secreción de insulina, enlentece de manera significativa el vaciado gástrico. Tiene una tolerabilidad moderada a causa de la presencia frecuente de náuseas y vómitos asociados al tratamiento. Por otro lado, provoca una pérdida significativa de peso parcialmente independiente de la presencia de efectos digestivos. Las terapias potenciadoras del efecto incretina tienen como ventaja potencial la ausencia de hipoglucemias asociadas al tratamiento. En la actualidad sólo hay disponible en el mercado español la sitagliptina (comprimidos de

100 mg) y está aceptado utilizarla combinada con metformina, tiazolidinedionas o sulfonilureas. La sitagliptina puede ser una alternativa válida para pacientes con hipoglucemias asociadas al tratamiento con sulfonilureas. Aunque hay que tener en cuenta la ausencia de estudios de tolerabilidad a largo plazo y el elevado coste del tratamiento, en comparación con otras alternativas disponibles.

Introducción

La DM2 es una enfermedad crónica y progresiva caracterizada, desde un punto de vista fisiopatológico, por la resistencia a la insulina a nivel hepático, muscular y adiposo y la disminución progresiva de la capacidad secretora de insulina de la célula beta.¹ Es la forma más frecuente de diabetes y presenta una prevalencia elevada. Se estima que el 10% de la población catalana adulta tiene diabetes,² valor similar al de otras regiones mediterráneas. La occidentalización del Tercer Mundo y el envejecimiento progresivo de la población hacen prever un incremento de su prevalencia hasta niveles que algunos autores han catalogado de epidemia.³

La importancia clínica de la diabetes está relacionada con la morbilidad y la mortalidad a las que están asociadas. La nefropatía diabética es causa de insuficiencia renal terminal y de entrada en programa de hemodiálisis.⁴ Se estima que el 25% de los pacientes con diabetes presentan retinopatía, que es una de las causas principales de ceguera.⁴ Se considera que aproximadamente un 10% de los pacientes diabéticos sufrirán una ulceración en las extremidades inferiores a lo largo de su vida, a causa de la afectación neuropática y vascular distal.⁴

Por otro lado, las tasas de mortalidad en pacientes diabéticos doblan como mínimo las de la población general, básicamente por causas cardiovasculares.⁵

Control glucémico y prevención de la morbilidad asociada a la diabetes

Las evidencias fundamentales del beneficio asociado al control glucémico en la diabetes de tipo 2 surgen de la *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS).⁶ En este estudio la asignación a un control metabólico intensivo (HbA1c 7% versus HbA1c 7,9%) con sulfonilureas o insulina se asocia a una disminución estadísticamente significativa de las complicaciones microvasculares, una disminución en el límite de la significación del riesgo de infarto de miocardio y una ausencia de diferencias en la mortalidad total y cardiovascular. Las diferentes estrategias de control metabólico intensivo con sulfonilureas o insulina no demuestran diferencias significativas entre sí. En el mismo estudio, la asignación a un control intensivo de la tensión arterial se asocia a una disminución significativa de la mortalidad y de las complicaciones macrovasculares y microvasculares. Por otro lado, en el grupo de pacientes tratados con metformina se demuestra una disminución significativa de la mortalidad y las complicaciones asociadas a la enfermedad. Otros datos de interés derivados del estudio UKPDS son la evidencia del deterioro del control en el curso de la enfermedad, la necesidad de incrementar progresivamente el número de fármacos utilizados y las dificultades para alcanzar un control glucémico normal.

La última revisión de la guía de consenso euro-americano de tratamiento de la diabetes de tipo 2 recomienda:⁷

- intensificar las medidas terapéuticas ante una hemoglobina glucosilada (HbA1c) superior o igual a 7%;
- utilizar metformina desde el momento del diagnóstico de la enfermedad independientemente del índice de masa corporal (IMC), junto con medidas higiénico-dietéticas;
- utilizar precozmente combinaciones de fármacos dejando abierta la posibilidad de combinar metformina con sulfonilureas, tiazolidindionas o insulina, según la topología de paciente;
- ante el fallo de la terapia combinada con dos fármacos orales, se considera como tratamiento de elección el inicio precoz de la administración de insulina basal, aunque sea posible la adición de un tercer fármaco oral;
- ante el fallo de insulinización basal, el tratamiento de elección es la insulinización intensiva y mantener el tratamiento con metformina con o sin tiazolidindionas.

Por otro lado, se insiste en el tratamiento agresivo de todos los factores de riesgo vascular asociados a la enfermedad, estrategia fundamentada en evidencias científicas.⁸

Limitaciones de las estrategias terapéuticas actuales para alcanzar los objetivos de control glucémico

Las evaluaciones realizadas sobre el grado de control de los pacientes con diabetes de tipo 2 han puesto de manifiesto que, aunque el incremento de la farmacopea de la enfermedad, aún existe una diferencia importante entre los objetivos recomendados en las guías y la realidad, sobretudo en relación al control glucémico y al nivel de tensión arterial, y se estima que, aproximadamente, entre el 40 y el 60% de los pacientes están fuera de objetivos de control glucémico.⁹ Este hecho también se ha puesto en evidencia en ensayos clínicos de intervención multifactorial en los que ha sido difícil alcanzar los niveles de control prefijados. Por ejemplo, en el estudio *Steno-2*,⁸ si bien se alcanzó el nivel deseado de colesterol (<175 mg/dL) en el 70% de los pacientes, sólo se alcanzaron los niveles deseados de tensión arterial sistólica (< 130 mmHg) en el 50%, y los de HbA1c (< 6,5%), en el 15%. Aunque se consiguieron reducciones estadísticamente y clínicamente significativas en la mortalidad y en las complicaciones vasculares del grupo de intervención. Estos datos han llevado a debatir la conveniencia de fijar unos niveles de control tan estrictos para la práctica clínica, debido a las dificultades para alcanzar estos niveles de control en situaciones altamente controladas como son los ensayos clínicos, y a especular sobre la necesidad de evaluar nuevos tratamientos hipoglucemiantes.¹⁰

Efecto incretina

Se conoce como *efecto incretina* el incremento de la secreción de insulina estimulada por glucosa causado por péptidos intestinales, llamados genéricamente incretinas, liberados en respuesta a la presencia de glucosa o nutrientes en la vía digestiva.¹¹ Este efecto provoca que la secreción de insulina, después de la ingestión de una cantidad determinada de glucosa, sea superior a la secreción de insulina provocada por la misma cantidad de glucosa administrada por vía endovenosa. El efecto incretina depende de la concentración de glucosa, y no es activo cuando la concentración sérica de glucosa es inferior a 55 mg/dL. Los péptidos implicados en este efecto son el polipéptido insulinótrofo glucodependiente (GIP) y el péptido similar al glucagón-1 (GLP-1). Las incretinas tienen una semivida muy corta y son inactivadas rápidamente por la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4). El efecto incretina está parcialmente atenuado a la DM2,¹² básicamente por una disminución de la secreción de GLP-1, y se abre la posibilidad de desarrollar fármacos con efecto GLP-1 para el tratamiento de la DM2. Por otro lado, experimentalmente se ha demostrado que el GLP-1 es capaz de promover la neogénesis de islotes pancreáticos y inhibir la apoptosis. Se ha especulado en el sentido que,

gracias a estos efectos, la utilización terapéutica del efecto incretina podría ofrecer beneficios sobre el deterioro de la función de la célula beta observado en el curso de la diabetes de tipo 2 y, por tanto, enlentecer la progresión de la enfermedad y retardar la necesidad de insulinización.

Fármacos con efecto incretina

El desarrollo de fármacos con efecto incretina ha seguido hasta ahora dos vías diferentes (ver la tabla 1):

- Inhibidores de la DPP-4
- Análogos del GLP-1 resistentes a la acción de la DPP-4 (miméticos de la incretina)

Inhibidores de la DPP-4

El único fármaco comercializado en el Estado español es la sitagliptina (comprimidos de 100 mg; dosis diaria máxima recomendada 100 mg). Recientemente, la European Medicines Agency (EMA) ha autorizado la comercialización de la vildagliptina (comprimidos de 50 mg; dosis diaria máxima recomendada 100 mg) y de la vildagliptina asociada a metformina (comprimidos de 50 mg/850 mg y 50 mg/1.000 mg). La eficacia y seguridad de los dos fármacos parecen similares. Se administran por vía oral (la sitagliptina, una vez al día; la vildagliptina, dos veces al día); su absorción no se ve interferida significativamente por la comida, y se eliminan fundamentalmente por vía renal (la sitagliptina, sin modificar; la vildagliptina, en forma de metabolito inactivo hidrolizado a nivel renal), sin que se produzca prácticamente metabolización hepática. No hay que ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal leve (ClCr \geq 50 mL/min), si bien no se recomienda el uso en la insuficiencia renal más avanzada debido a la falta de experiencia. No presentan interferencias significativas con los fármacos habituales en el tratamiento de los pacientes con DM2. La sitagliptina no requiere un ajuste de dosis en la insuficiencia hepática leve o moderada, pero no se ha estudiado en la insuficiencia hepática grave. Debido a que se ha informado un pequeño número de casos de incremento, en general asintomático, de transaminasas en individuos tratados

con vildagliptina, su utilización está contraindicada en la insuficiencia hepática, incluidos los pacientes con niveles de transaminasas pretratamiento superiores o iguales a tres veces el límite superior de normalidad. Se recomienda la monitorización periódica de la función hepática durante el tratamiento con vildagliptina.^{14,15} La administración de inhibidores de la DPP-4 provoca una potente y selectiva inhibición de la DPP-4 que aumenta las concentraciones de GLP-1 y de GIP, lo que genera un incremento de la secreción de insulina y una disminución de la secreción de glucagón dependiente de glucosa.¹⁶

Eficacia sobre el control glucémico

Los inhibidores de la DPP-4 alcanzan una disminución de HbA1c de 0,74% (intervalo de confianza (IC) 0,62%-0,85%) frente a placebo, con una eficacia similar en monoterapia o terapia combinada con metformina o pioglitazona.¹⁷ También se ha evaluado la adición de sitagliptina a glimepirida o a la combinación metformina-glimepirida, con una eficacia similar.¹⁸ La adición de vildagliptina a pacientes con DM-2 tratados con insulina alcanza una mejoría de 0,3% respecto al placebo.¹⁹ No existen comparaciones directas entre sitagliptina y vildagliptina.

Un metaanálisis reciente demuestra que, en conjunto, los inhibidores de la DPP-4 son ligeramente menos eficaces que los fármacos hipoglucemiantes con los que han sido comparados.¹⁷ En los estudios individuales se ha demostrado la no-inferioridad de la sitagliptina en comparación con la glipizida,²⁰ y de la vildagliptina en comparación con la rosiglitazona y la pioglitazona.¹⁷ La vildagliptina (100 mg) se ha mostrado ser inferior a la metformina (2.000 mg).²¹

Tolerabilidad del tratamiento y otros efectos metabólicos

Los inhibidores de la DPP-4 no se asocian a un incremento del riesgo de hipoglucemia respecto al placebo, aunque este riesgo se incrementa al combinarlos con sulfonilureas.¹⁸

El tratamiento se asocia a un leve incremento de peso respecto al placebo,¹⁷ y presenta un perfil fa-

Tabla 1. Resumen de las características de los fármacos con efecto incretina.

	Inhibidores de la DPP-4		Miméticos de la incretina
	Sitagliptina	Vildagliptina	Exenatida
Disponibilidad en el Estado español	Si	No	No
Eficacia (disminución HbA1c)	0,84% - 0,63%	0,94% - 0,52%	1,18% - 0,94%
Utilización en la insuficiencia renal	ClCr \geq 50 mL/min	ClCr \geq 50 mL/min	ClCr \geq 30 mL/min
Utilización en la insuficiencia hepática	Leve o moderada	Contraindicada	Sin estudios
Tolerabilidad	Buena	Buena	Moderada (náuseas y vómitos)
Dosis/día	100 mg	50-100 mg	50-20 μ g
Frecuencia de administración	Cada 24 h	Cada 12 h	Cada 12 h
Vía de administración	Oral	Oral	Subcutánea
Presentación	Comprimidos de 100 mg	Comprimidos de 50 mg	Vial de 50 μ g y 100 μ g

vorable respecto a la glipizida y las tiazolidindionas,¹⁷ pero no respecto a la metformina (pérdida de 2,2 kg en favor de la metformina).²¹

Los inhibidores de la DPP-4 presentan una buena tolerabilidad digestiva excepto en el caso de combinación con metformina, en que se incrementa la frecuencia de náuseas.²⁰

Respecto a otros efectos secundarios, presentan una buena tolerabilidad global, con un leve incremento en comparación con el fármaco comparador de la frecuencia de rinofaringitis (6,4% frente a 6,1%; más evidente con sitagliptina), infección urinaria (3,2% frente a 2,4%) y cefalea (5,1% frente a 3,9%, especialmente con vildagliptina).¹⁷ Se especula con el hecho que el incremento de patología infecciosa sea consecuencia de la inhibición de la DPP-4 en el sistema inmunológico.

Análogos del GLP-1 resistentes a la acción de la DPP-4 (miméticos de la incretina)

Los miméticos de la incretina son agonistas del receptor del GLP-1 resistentes a la acción de la DPP-4. No hay ningún fármaco de esta familia comercializado en el Estado español. Hasta ahora, la EMEA ha autorizado la comercialización de exenatida (viales de 5 y 10 µg; dosis máxima recomendada 20 µg/24 h) administrada por vía subcutánea dos veces al día. Como agonista del GLP-1 provoca efectos similares a este, incrementa la secreción de insulina y disminuye la secreción de glucagón dependientes de glucosa. Además, provoca un enlentecimiento del vaciado gástrico, que genera saciedad y pérdida de peso en algunos pacientes. Se recomienda que se administre dentro de los 60 minutos anteriores en las dos comidas principales, separados por un mínimo de seis horas. En ningún caso se tiene que administrar después de las comidas. El efecto sobre el vaciado gástrico es el principal responsable de sus interacciones medicamentosas y, en general, se recomienda separar la administración de otros fármacos un mínimo de 60 minutos. Se ha comunicado un incremento del INR (International Normalized Ratio) en pacientes tratados con dicumarínicos y exenatida, y se recomienda la monitorización frecuente del INR al iniciar o incrementar la dosis terapéutica. Se elimina por filtración glomerular y la consiguiente degradación proteolítica. No hay que ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal leve y se recomienda proceder con precaución al incrementar la dosis de 5 µg a 10 µg en la insuficiencia renal moderada (ClCr 30-50 mL/min), debido a la posibilidad de incremento de los efectos gastrointestinales; no se recomienda el uso en la insuficiencia renal grave. En pacientes con insuficiencia hepática no hay que ajustar la dosis.²²

Eficacia sobre el control glucémico

Globalmente, la exenatida alcanza una disminución de HbA1c de 0,97% (IC 0,81%-1,13%) frente a placebo combinado con metformina, pioglitazona o sulfonilureas.¹⁷ Su eficacia en monoterapia ha sido poco explorada y sólo en estudios de corta duración, que sugieren una eficacia similar a la demostrada en estudios de terapia combinada.²³

Se ha evaluado la exenatida en comparación con la insulina glargina²⁴ y la insulina bifásica 30:70²⁵ en pacientes en control subóptimo en tratamiento con sulfonilureas y metformina en estudios no ciegos, que han mostrado una eficacia comparable con disminuciones de HbA1c alrededor de un punto.

Tolerabilidad del tratamiento y otros efectos metabólicos

El tratamiento con exenatida se asocia a una pérdida significativa de peso (1,44 kg; IC 0,78-2,13). La pérdida de peso es mucho más importante en los estudios de comparación con insulina (4,76; IC 3,49-6,03).¹⁷

La aparición de hipoglucemias es rara durante el tratamiento con exenatida y siempre asociada al tratamiento con sulfonilureas.¹⁷ En los estudios de comparación con insulina, la tasa de hipoglucemia fue similar en los dos grupos (2%),^{17, 24, 25} lo que refleja probablemente estrategias de tratamiento insulínico poco agresivos.

La tolerabilidad del tratamiento es moderada y a menudo se presentan, de forma dosis-dependiente, náuseas (57% de los pacientes) y vómitos (17%). También es frecuente la presencia de diarreas. La sintomatología digestiva es más frecuente al inicio del tratamiento y durante las primeras ocho semanas. Los efectos gastrointestinales provocaron la retirada del 4% de los pacientes en estudios aleatorizados.¹⁷ Se ha informado de la aparición de anticuerpos en el 67% de los pacientes tratados con exenatida sin repercusiones clínicas aparentes.¹⁷

Coste-efectividad del tratamiento

El análisis coste-efectividad de exenatida frente a la no-adición de tratamiento más allá de metformina y sulfonilureas²⁶ y frente a insulina glargina²⁷ ha demostrado en los dos estudios un perfil coste-efectivo a largo plazo.

Cuándo se recomienda utilizar fármacos con efecto incretina

Los fármacos con efecto incretina son incorporaciones recientes en la farmacopea de la DM2, y es difícil especificar el papel dentro del esquema

terapéutico actual. Limitándonos a la sitagliptina como único fármaco disponible en la actualidad, está aceptada la indicación en el tratamiento de la DM2 no controlada en combinación con:

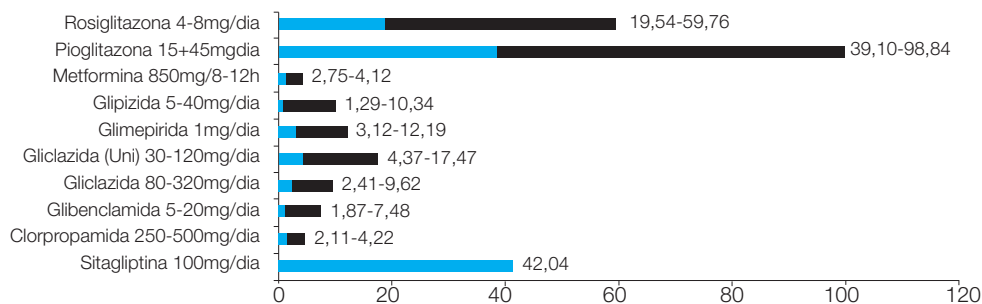
- metformina
- sulfonilureas
- metformina y sulfonilureas
- tiazolidindionas

Debido a la ausencia de hipoglucemias asociadas a la sitagliptina, esta podría ser una alternativa a las sulfonilureas en pacientes que presenten hipoglucemias al iniciar el tratamiento combinado insulino-sensibilizadores-sulfonilureas o cuando el riesgo de la hipoglucemia supere el beneficio del tratamiento. Al plantearse la utilización hay que tener en cuenta el elevado coste del tratamiento y la ausencia de estudios de tolerabilidad a largo plazo.

Bibliografía

1. De Fronzo R. The triumvirate: β -cell, muscle, liver. *Diabetes* 1988;37:667-87.
2. Castell C, Tresserras R, Serra J, Goday A, Lloveras G, Salleras L. Prevalence of diabetes in Catalonia (Spain): an oral glucose tolerance test-based population study. *Diabetes Res Clin Pract.* 1999;43:33-40.
3. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature.* 2001;414:782-7.
4. Lanting LC, Joung IM, Mackenbach JP, Lamberts SW, Bootsma AH. Ethnic differences in mortality, end-stage complications, and quality of care among diabetic patients: a review. *Diabetes Care.* 2005;28:2280-8.
5. Juutilainen A, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Type 2 Diabetes as a "Coronary Heart Disease Equivalent": An 18-year prospective population-based study in Finnish subjects. *Diabetes Care.* 2005;28:2901-7.
6. American Diabetes Association. Position Statement: Implications of the United Kingdom Prospective Diabetes Study. *Diabetes Care.* 2003; 26(suppl.1):S28-32.
7. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia.* 2006;49:1711-21.
8. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:580-1.
9. Eliasson B, Cederholm J, Nilsson P, Gudbjornsdottir S; Steering Committee of the Swedish National Diabetes Register. The gap between guidelines and reality: Type 2 diabetes in a National Diabetes Register 1996-2003. *Diabet Med.* 2005;22:1420-6.
10. Winocour PH. Effective diabetes care: a need for realistic targets. *BMJ.* 2002;324:1577-80.
11. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet.* 2006;368:1696-705.
12. Nauck M, Stockmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia.* 1986;29:46-52.
13. Wajchenberg BL. Beta-cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment. *Endocr Rev.* 2007;28:187-218.
14. European Medicines Agency (EMA). EPARs for authorised medicinal products for human use - Januvia.
<<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/januvia/januvia.htm>> [Consulta: 10 marzo 2008]
15. European Medicines Agency (EMA). EPARs for authorised medicinal products for human use - Galvus.
<<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/galvus/galvus.htm>> [Consulta: 10 marzo 2008]
16. Rosenstock J, Foley JE, Rendell M, Landin-Olsson M, Holst JJ, Deacon CF et al. Effects of the dipeptidyl peptidase-IV inhibitor vildagliptin on incretin hormones, islet function, and postprandial glycemia in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care.* 2008;31:30-5.
17. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and Safety of Incretin Therapy in Type 2 Diabetes. Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2007;298:194-206.
18. Hermansen K, Kipnes M, Luo E, Fanurik D, Khatami H, Stein P et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9:733-45.
19. Fonseca V, Schweizer A, Albrecht D, Baron MA, Chang I, Dejager S. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2007;50:1148-55.
20. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP; Sitagliptin Study 024 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9:194-205.
21. Schweizer A, Couturier A, Foley JE, Dejager S. Comparison between vildagliptin and metformin to sustain reductions in HbA(1c) over 1 year in drug-naïve patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2007;24:955-61.
22. European Medicines Agency (EMA). EPARs for authorised medicinal products for human use - Byetta.
<<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/byetta/byetta.htm>> [Consulta: 10 marzo 2008]
23. Nelson P, Poon T, Guan X, Schnabel C, Wintle M, Fineman M. The incretin mimetic exenatide as a monotherapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2007;9:317-26.
24. Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, Mihm MJ, Widel MH, Brodows RG; GWAA Study Group. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2005;143:559-69.
25. Nauck MA, Duran S, Kim D, Johns D, Northrup J, Festa A et al. A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a non-inferiority study. *Diabetologia.* 2007;50:259-67.
26. Minshall ME, Oglesby AK, Wintle ME, Valentine WJ, Roze S, Palmer AJ. Estimating the long-term cost-effectiveness of exenatide in the United States: an adjunctive treatment for type 2 diabetes mellitus. *Value Health.* 2008;11:22-33.
27. Ray JA, Boye KS, Yurgin N, Valentine WJ, Roze S, McKendrick J, et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes in the UK: a model of long-term clinical and cost outcomes. *Curr Med Res Opin.* 2007;23:609-22.

Coste del tratamiento farmacológico de los antidiabéticos orales



Para el cálculo de los costes se ha considerado el PVP (IVA incluido) de menor valor, de las presentaciones disponibles, y que más se ajustan a la posología y a la duración de los tratamientos recomendados

Fecha de redacción: **Junio 2008**

En el próximo número: **Uso terapéutico de los cannabinoides: Estudios Seguivex y Sequivex-emesi.**

Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Director: M^a Assumpció Benito Vives. **Coordinadora general:** Neus Rams i Pla.

Coordinador editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Comitè científic: Rafael Albertí, Joan Altimiras, Xavier Bonafont, Fina Camós, Arantxa Catalán, Joan Costa, Eduard Diogène, Begoña Eguileor, M^a José Gaspar, Pilar López, Julio González, Carles Llor, Rosa Madrideojos, M^a Antònia Mangues, Eduard Mariño, Rosa Monteserin, Neus Rams, Cristina Roure, Emília Sánchez, Joan Serra, Francesc Vila.

Avaluació fàrmaco-econòmica: Lourdes Girona i Brumós

Secretària tècnica: Adela Perisé i Piquer

CedimCat. Coordinador: Josep Monterde i Junyent

Composició i impressió: Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

ISSN 0213-7801

El Butlletí d'Informació Terapèutica és membre de la INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/html/ca/publicacions/spbit.htm>