



FÀRMACS AMB EFECTE INCRETINA EN EL TRACTAMENT DE LA DIABETIS DE TIPUS 2

Gabriel Giménez Pérez

Unitat d'Endocrinologia, Diabetis i Nutrició (UDEN).
Servei de Medicina Interna.
Hospital General de Granollers

Resum

Les incretines naturals (GLP-1 i GIP) són hormones del tracte gastrointestinal amb efectes insulinosecretor i inhibidor de la secreció de glucagó que es posen de manifest després de la ingesta d'hidrats de carboni i no amb l'administració de glucosa per via endovenosa. La seva utilització terapèutica està limitada per una semivida molt curta deguda a la ràpida degradació per l'enzim DPP-4. Recentment, s'han incorporat nous fàrmacs a l'arsenal terapèutic de la diabetis mellitus de tipus 2 (DM2) basats en la potenciació de l'efecte incretina. Els inhibidors de la DPP-4 (sitagliptina i vildagliptina) són fàrmacs d'administració oral que, en inhibir la degradació del GLP-1 i del GIP, incrementen els seus nivells plasmàtics. Són fàrmacs de potència moderada (disminució d'HbA1c 0,62%-0,85%) i amb un bon perfil de tolerabilitat. L'exenatida és un anàleg del GLP-1 resistent a l'efecte de la DPP-4. S'administra per via subcutània dos cops al dia i té un efecte hipoglucèmiat similar als fàrmacs disponibles (disminució d'HbA1c 0,81%-1,13%). A part d'incrementar la secreció d'insulina, alenteix de manera significativa el buidament gàstric. Té una tolerabilitat moderada a causa de la presència freqüent de nàusees i vòmits associats al tractament. D'altra banda, provoca una pèrdua significativa de pes parcialment independent de la presència d'efectes digestius. Les teràpies potenciadores de l'efecte incretina tenen com a avantatge potencial l'absència d'hipoglucèmies associades al

tractament. En l'actualitat només hi ha disponible al mercat espanyol la sitagliptina (comprimits de 100 mg) i està acceptat utilitzar-la combinada amb metformina, tiazolidinediones o sulfonilurees. La sitagliptina pot ser una alternativa vàlida per a pacients amb hipoglucèmies associades al tractament amb sulfonilurees. Cal tenir en compte, però, l'absència d'estudis de tolerabilitat a llarg termini i l'elevat cost del tractament, en comparació amb altres alternatives disponibles.

Introducció

La DM2 és una malaltia crònica i progressiva caracteritzada, des d'un punt de vista fisiopatològic, per la resistència a la insulina a nivell hepàtic, muscular i adipós i la disminució progressiva de la capacitat secretora d'insulina de la cèl·lula beta.¹ És la forma més freqüent de diabetis i presenta una prevalença elevada. S'estima que el 10% de la població catalana adulta té diabetis,² valor similar al d'altres regions mediterrànies. L'occidentalització del Tercer Món i l'envelliment progressiu de la població fan preveure un increment de la seva prevalença fins a nivells que alguns autors han catalogat d'epidèmia.³

La importància clínica de la diabetis està relacionada amb la morbiditat i la mortalitat que hi estan associades. La nefropatia diabètica és causa d'insuficiència renal terminal i d'entrada en programa d'hemodiàlisi.⁴ S'estima que el 25% dels pacients amb diabetis presenten retinopatia, que és una de les causes principals de ceguesa.⁴ Es considera que aproximadament un 10% dels pacients diabètics patiran una ulceració a les extremitats inferiors al llarg de la seva vida, a causa de l'afectació neuropàtica i vascular distal.⁴

D'altra banda, les taxes de mortalitat en pacients diabètics doblen com a mínim les de la població general, bàsicament per causes cardiovasculars.⁵

Control glucèmic i prevenció de la morbiditat associada a la diabetis

Les evidències fonamentals del benefici associat al control glucèmic en la diabetis de tipus 2 sorgeixen de l'*United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS).⁶ En aquest estudi l'assignació a un control metabòlic intensiu (HbA1c 7% versus HbA1c 7,9%) amb sulfonilurees o insulina s'associa a una disminució estadísticament significativa de les complicacions microvasculars, una disminució en el límit de la significació del risc d'infart de miocardi i una absència de diferències en la mortalitat total i cardiovascular. Les diferents estratègies de control metabòlic intensiu amb sulfonilurees o insulina no demostren diferències significatives entre si. En el mateix estudi, l'assignació a un control intensiu de la tensió arterial s'associa a una disminució significativa de la mortalitat i de les complicacions macrovasculars i microvasculars. D'altra banda, en el grup de pacients tractats amb metformina es demostra una disminució significativa de la mortalitat i les complicacions associades a la malaltia. Altres dades d'interès derivades de l'estudi UKPDS són l'evidència del deteriorament del control en el curs de la malaltia, la necessitat d'incrementar progressivament el nombre de fàrmacs utilitzats i les dificultats per assolir un control glucèmic normal.

La darrera revisió de la guia de consens euroamericana de tractament de la diabetis de tipus 2 recomana:⁷

- intensificar les mesures terapèutiques davant d'una hemoglobina glicosilada (HbA1c) superior o igual a 7%;
- utilitzar metformina des del moment del diagnòstic de la malaltia independentment de l'índex de massa corporal (IMC), juntament amb mesures higienodietètiques;
- utilitzar precoçment combinacions de fàrmacs deixant oberta la possibilitat de combinar metformina amb sulfonilurees, tiazolidindiones o insulina, segons la tipologia de pacient;
- davant de la fallida de la teràpia combinada amb dos fàrmacs orals, es considera com a tractament d'elecció l'inici precoç de l'administració d'insulina basal, malgrat que sigui possible l'addició d'un tercer fàrmac oral;
- davant de la fallida de la insulinització basal, el tractament d'elecció és la insulinització intensiva i mantenir el tractament amb metformina amb o sense tiazolidindiones.

D'altra banda, s'insisteix en el tractament agressiu de tots els factors de risc vascular associats a la malaltia, estratègia fonamentada en evidències científiques.⁸

Limitacions de les estratègies terapèutiques actuals per assolir els objectius de control glucèmic

Les avaluacions realitzades sobre el grau de control dels pacients amb diabetis de tipus 2 han posat de manifest que, malgrat l'increment de la farmacopea de la malaltia, encara existeix una diferència important entre els objectius recomanats a les guies i la realitat, sobretot pel que fa al control glucèmic i al nivell de tensió arterial, i s'estima que, aproximadament, entre el 40 i el 60% dels pacients estan fora d'objectius de control glucèmic.⁹ Aquest fet també s'ha posat en evidència en assaigs clínics d'intervenció multifactorial en els quals ha estat difícil assolir els nivells de control prefixats. Per exemple, en l'estudi Steno-2,⁸ si bé es va assolir el nivell desitjat de colesterol (< 175 mg/dL) en el 70% dels pacients, només es van assolir els nivells desitjats de tensió arterial sistòlica (< 130 mmHg) en el 50%, i els d'HbA1c (< 6,5%), en el 15%. Malgrat tot es van aconseguir reduccions estadísticament i clínicament significatives en la mortalitat i en les complicacions vasculars del grup d'intervenció. Aquestes dades han portat a debatre la conveniència de fixar uns nivells de control tan estrictes per a la pràctica clínica, ateses les dificultats per assolir aquests nivells de control en situacions altament controlades com són els assaigs clínics, i a especular sobre la necessitat d'avaluar nous tractaments hipoglucemiants.¹⁰

Efecte incretina

Es coneix com a *efecte incretina* l'increment de la secreció d'insulina estimulada per glucosa causat per pèptids intestinals, denominats genèricament incretines, alliberats en resposta a la presència de glucosa o nutrients a la via digestiva.¹¹ Aquest efecte provoca que la secreció d'insulina, després de la ingesta d'una quantitat determinada de glucosa, sigui superior a la secreció d'insulina provocada per la mateixa quantitat de glucosa administrada per via endovenosa. L'efecte incretina depèn de la concentració de glucosa, i no és actiu quan la concentració sèrica de glucosa és inferior a 55 mg/dL. Els pèptids implicats en aquest efecte són el polipèptid insulínotrop glucodependent (GIP) i el pèptid similar al glucagó-1 (GLP-1). Les incretines tenen una semivida molt curta i són inactivades ràpidament per l'enzim dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4). L'efecte incretina està parcialment atenuat a la DM2,¹² bàsicament per una disminució de la secreció de GLP-1, i s'obre la possibilitat de desenvolupar fàrmacs amb efecte GLP-1 per al tractament de la DM2. D'altra banda, experimentalment s'ha demostrat que el GLP-1 és capaç de promoure la neogènesi d'illots pancreàtics i inhibir-ne l'apoptosi. S'ha especulat en el sentit que, gràcies a aquests efectes, la utilització terapèutica de l'efecte incretina podria oferir beneficis sobre el deteriorament de la

funció de la cèl·lula beta observat en el curs de la diabetis de tipus 2 i, per tant, alentir la progressió de la malaltia i retardar la necessitat d'insulinització.

Fàrmacs amb efecte incretina

El desenvolupament de fàrmacs amb efecte incretina ha seguit fins ara dues vies diferents (vegeu la taula 1):

- Inhibidors de la DPP-4
- Anàlegs del GLP-1 resistents a l'acció de la DPP-4 (mimètics de la incretina)

Inhibidors de la DPP-4

L'únic fàrmac comercialitzat a l'Estat espanyol es la sitagliptina (comprimits de 100 mg; dosi diària màxima recomanada 100 mg). Recentment, l'European Medicines Agency (EMA) ha autoritzat la comercialització de la vildagliptina (comprimits de 50 mg; dosi diària màxima recomanada 100 mg) i de la vildagliptina associada a metformina (comprimits de 50 mg/850 mg i 50 mg/1.000 mg). L'eficàcia i seguretat d'ambdós fàrmacs semblen similars. S'administren per via oral (la sitagliptina, un cop al dia; la vildagliptina, dos cops al dia); la seva absorció no es veu interferida significativament pel menjar, i s'eliminen fonamentalment per via renal (la sitagliptina, sense modificar-se; la vildagliptina, en forma de metabòlit inactiu hidrolitzat a nivell renal), sense que es produeixi pràcticament metabolització hepàtica. No cal ajustar-ne la dosi en cas d'insuficiència renal lleu (CICre \geq 50 mL/min), si bé no se'n recomana l'ús en la insuficiència renal més avançada atesa la manca d'experiència. No presenten interferències significatives amb els fàrmacs habituals en el tractament dels pacients amb DM2. La sitagliptina no requereix un ajust de dosi en la insuficiència hepàtica lleu o moderada, però no s'ha estudiat en la insuficiència hepàtica greu. Atès que s'ha informat d'un petit nombre de casos d'increment, en general asimptomàtic, de transaminases en individus tractats amb vildagliptina, la seva utilització està contraindicada en la insuficiència hepàtica, inclosos els pacients amb nivells de transaminases

pretractament superiors o iguals a tres cops el límit superior de normalitat. Es recomana el monitoratge periòdic de la funció hepàtica durant el tractament amb vildagliptina.^{14,15} L'administració d'inhibidors de la DPP-4 provoca una potent i selectiva inhibició de la DPP-4 que augmenta les concentracions de GLP-1 i de GIP, la qual cosa genera un increment de la secreció d'insulina i una disminució de la secreció de glucagó dependents de glucosa.¹⁶

Eficàcia sobre el control glucèmic

Els inhibidors de la DPP-4 assoleixen una disminució d'HbA1c de 0,74% (interval de confiança (IC) 0,62%-0,85%) enfront de placebo, amb una eficàcia similar en monoteràpia o teràpia combinada amb metformina o pioglitazona.¹⁷ També s'ha avaluat l'addició de sitagliptina a glimepirida o a la combinació metformina-glimepirida, amb una eficàcia similar.¹⁸ L'addició de vildagliptina a pacients amb DM-2 tractats amb insulina assoleix una millora de 0,3% respecte al placebo.¹⁹ No existeixen comparacions directes entre sitagliptina i vildagliptina.

Una metanàlisi recent demostra que, en conjunt, els inhibidors de la DPP-4 són lleugerament menys eficaços que els fàrmacs hipoglucemiants amb els quals han estat comparats.¹⁷ En els estudis individuals s'ha demostrat, però, la no-inferioritat de la sitagliptina en comparació amb la glipizida,²⁰ i de la vildagliptina en comparació amb la rosiglitazona i la pioglitazona.¹⁷ La vildagliptina (100 mg) s'ha mostrat inferior a la metformina (2.000 mg).²¹

Tolerabilitat del tractament i altres efectes metabòlics

Els inhibidors de la DPP-4 no s'associen a un increment del risc d'hipoglucèmia respecte al placebo, tot i que aquest risc s'incrementa al combinar-los amb sulfonilurees.¹⁸

El tractament s'associa a un lleu increment de pes respecte al placebo,¹⁷ i presenta un perfil favorable respecte a la glipizida i les tiazolidindiones,¹⁷ però no respecte a la metformina (pèrdua de 2,2 kg a favor de la metformina).²¹

Taula 1. Resum de les característiques dels fàrmacs amb efecte incretina.

	Inhibidors de la DPP-4		Mimètics de la incretina
	Sitagliptina	Vildagliptina	Exenatida
Disponible a l'Estat espanyol	Sí	No	No
Eficàcia (disminució HbA1c)	0,84% - 0,63%	0,94% - 0,52%	1,18% - 0,94%
Utilització en la insuficiència renal	CICre \geq 50 mL/min	CICre \geq 50 mL/min	CICre \geq 30 mL/min
Utilització en la insuficiència hepàtica	Lleu o moderada	Contraindicada	Sense estudis
Tolerabilitat	Bona	Bona	Moderada (nàusees i vòmits)
Dosi/dia	100 mg	50-100 mg	5-20 µg
Freqüència d'administració	Cada 24 h	Cada 12 h	Cada 12 h
Via d'administració	Oral	Oral	Subcutània
Presentació	Comprimits de 100 mg	Comprimits de 50 mg	Vial de 5 µg i 10 µg

Els inhibidors de la DPP-4 presenten una bona tolerabilitat digestiva excepte en el cas de combinació amb metformina, en què s'incrementa la freqüència de nàusees.²⁰

Respecte a altres efectes secundaris, presenten una bona tolerabilitat global, amb un lleu increment en comparació amb el fàrmac comparador de la freqüència de rinofaringitis (6,4% enfront de 6,1%; més evident amb sitagliptina), infecció urinària (3,2% enfront de 2,4%) i cefalea (5,1% enfront de 3,9%, especialment amb vildagliptina).¹⁷ S'especula amb el fet que l'increment de patologia infecciosa sigui conseqüència de la inhibició de la DPP-4 en el sistema immunològic.

Anàlegs del GLP-1 resistents a l'acció de la DPP-4 (mimètics de la incretina)

Els mimètics de la incretina són agonistes del receptor del GLP-1 resistents a l'acció de la DPP-4. No hi ha cap fàrmac d'aquesta família comercialitzat a l'Estat espanyol. Fins ara, l'EMEA ha autoritzat la comercialització d'exenatida (vials de 5 i 10 µg; dosi màxima recomanada 20 µg/24 h) administrada per via subcutània dos cops al dia. Com a agonista del GLP-1 provoca efectes similars a aquest, incrementa la secreció d'insulina i disminueix la secreció de glucagó dependents de glucosa. A més, provoca un alentiment del buidament gàstric, que genera sacietat i pèrdua de pes en alguns pacients. Es recomana que s'administri dins dels 60 minuts anteriors als dos àpats principals, separats per un mínim de sis hores. En cap cas no s'ha d'administrar després dels àpats. L'efecte sobre el buidament gàstric és el principal responsable de les seves interaccions medicamentoses i, en general, es recomana separar l'administració d'altres fàrmacs un mínim de 60 minuts. S'ha comunicat un increment de l'INR (*International Normalized Ratio*) en pacients tractats amb dicumarínics i exenatida, i es recomana el monitoratge freqüent de l'INR a l'iniciar o incrementar la dosi terapèutica. S'elimina per filtració glomerular i la consegüent degradació proteolítica. No cal ajustar la dosi en cas d'insuficiència renal lleu i es recomana procedir amb precaució a l'incrementar la dosi de 5 µg a 10 µg en la insuficiència renal moderada (ClCr 30-50 mL/min), atesa la possibilitat d'increment dels efectes gastrointestinals; no se'n recomana l'ús en la insuficiència renal greu. En pacients amb insuficiència hepàtica no cal ajustar-ne la dosi.²²

Eficàcia sobre el control glucèmic

Globalment, l'exenatida assoleix una disminució d'HbA1c de 0,97% (IC 0,81%-1,13%) enfront del placebo combinat amb metformina, pioglitazona o sulfonilurees.¹⁷ La seva eficàcia en monoteràpia ha estat poc explorada i només en estudis de

curta durada, que suggereixen una eficàcia similar a la demostrada en estudis de teràpia combinada.²³

S'ha avaluat l'exenatida en comparació amb la insulina glargina²⁴ i la insulina bifàsica 30:70²⁵ en pacients en control subòptim en tractament amb sulfonilurees i metformina en estudis no cecs, que han mostrat una eficàcia comparable amb disminucions de l'HbA1c al voltant d'un punt.

Tolerabilitat del tractament i altres efectes metabòlics

El tractament amb exenatida s'associa a una pèrdua significativa de pes (1,44 kg; IC 0,78-2,13). La pèrdua de pes és molt més important en els estudis de comparació amb insulina (4,76; IC 3,49-6,03).¹⁷

L'aparició d'hipoglucèmies és rara durant el tractament amb exenatida i sempre associada al tractament amb sulfonilurees.¹⁷ En els estudis de comparació amb insulina, la taxa d'hipoglucèmia va ser similar en ambdós grups (2%),^{17, 24, 25} fet que reflecteix probablement estratègies de tractament insulínic poc agressives.

La tolerabilitat del tractament és moderada i sovint es presenten, de forma dosiddependent, nàusees (57% dels pacients) i vòmits (17%). També és freqüent la presència de diarrees. La simptomatologia digestiva és més freqüent a l'inici del tractament i durant les primeres vuit setmanes. Els efectes gastrointestinals van provocar la retirada del 4% dels pacients en estudis aleatoritzats.¹⁷ S'ha informat de l'aparició d'anticossos en el 67% dels pacients tractats amb exenatida sense repercussions clíniques aparents.¹⁷

Cost-efectivitat del tractament

L'anàlisi cost-efectivitat d'exenatida enfront de la no-addició de tractament més enllà de metformina i sulfonilurees²⁶ i enfront d'insulina glargina⁷ ha mostrat en ambdós estudis un perfil cost-efectiu a llarg termini.

Quan es recomana utilitzar fàrmacs amb efecte incretina

Els fàrmacs amb efecte incretina són incorporacions recents en la farmacopea de la DM2, i és difícil especificar-ne el paper dins de l'esquema terapèutic actual. Limitant-nos a la sitagliptina com a únic fàrmac disponible en l'actualitat, està acceptada la indicació en el tractament de la DM2 no controlada en combinació amb:

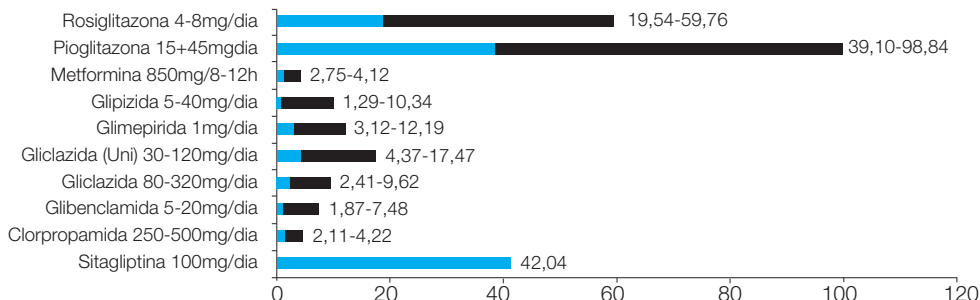
- metformina
- sulfonilurees
- metformina i sulfonilurees
- tiazolidindiones

Atesa l'absència d'hipoglucèmies associades a la sitagliptina, aquesta podria ser una alternativa a les sulfonilurees en pacients que presentin hipoglucèmies a l'iniciar el tractament combinat insulinosensibilitzadors-sulfonilurees o quan el risc de la hipoglucèmia superi el benefici del tractament. Al plantejar-se'n la utilització cal, però, tenir en compte l'elevat cost del tractament i l'absència d'estudis de tolerabilitat a llarg termini.

Bibliografia

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, Ronnemaa 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 març 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 març 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 març 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, Widell 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.

Cost del tractament farmacològic dels antidiabètics orals per uns tractament de 30 dies



Pel càlcul dels costos s'ha considerat el PVP (IVA inclòs) de menor valor, de les presentacions disponibles, i que més s'ajusten a la posologia i a la durada dels tractaments recomenats

Data de redacció: **Juny 2008**

En el proper número: **Ús terapèutic dels cannabinoides: Estudis Seguvex i Seguvex-emesi.**

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

Directora: 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, Emilia Sánchez, 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>