



PAPER DE LES TIAZOLIDINDIONES EN EL TRACTAMENT DE LA DIABETIS TIPUS 2

Gabriel Giménez Pérez

Unitat de Diabetis, Endocrinologia i Nutrició.
Hospital de Sabadell. Parc Taulí s/n.

Resum

Les tiazolidindiones són un nou tipus de fàrmac hipoglucemiant oral que actua disminuint la resistència a la insulina, promovent la diferenciació del teixit adipós i normalitzant la seva secreció de citoquines i àcids grassos lliures. La eficàcia terapèutica respecte al control glucèmic és similar a la d'altres fàrmacs orals, com metformina o sulfonilurees, disminuint l'HbA_{1c} entre 1 i 2 punts. Són eficaços en monoteràpia i en teràpia combinada amb un o dos fàrmacs orals. La seva eficàcia respecte a la morbi-mortalitat associada a la malaltia no ha estat demostrada. Com a efectes secundaris cal tenir en compte l'increment de pes, l'edema i la insuficiència cardíaca congestiva (ICC). El tractament combinat amb insulina incrementa les taxes d'edema i ICC, estant contraindicat a Europa. També està contraindicat el seu ús en presència d'ICC. La manca d'eficàcia superior a la dels fàrmacs convencionals i el seu cost fan que es recomani el seu ús només com alternativa en tractament combinat amb metformina o sulfonilurees en cas de contraindicació o intolerància de la combinació d'aquests dos fàrmacs. Per altra banda la eficàcia i la seguretat del tractament combinat dels tres fàrmacs orals és una alternativa vàlida a la insulinització malgrat s'associa a un increment del cost.

Paraules clau: Tiazolidindiones, rosiglitazona, pioglitazona, diabetis mellitus tipus 2.

Introducció

La diabetis mellitus tipus 2 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 beta¹. És la forma més freqüent de diabetis i presenta una prevalença elevada. **La prevalença a Catalunya**

s'estima en un 10% de la població adulta², valor similar a altres regions mediterrànies. La 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'epidèmia³.

La importància clínica de la diabetis està relacionada amb la morbiditat i mortalitat associades a la mateixa. La **nefropatia diabètica** es causa de insuficiència renal terminal i entrada en hemodiàlisi⁴. S'estima que un 25% dels pacients amb diabetis presenten **retinopatia**, la qual és una de les principals causes de ceguesa⁴. Es considera que aproximadament un 10% dels pacients diabètics patiran una **ulceració a les extremitats inferiors** al llarg de la seva vida degut a la afectació neuropàtica i vascular distal⁴. D'altra banda les taxes de mortalitat en pacients diabètics doblen com a mínim les de la població general degut bàsicament a un excés de mortalitat de causa cardiovascular⁵.

Control glucèmic i prevenció de la morbi-mortalitat associada a la diabetis

Les evidències fonamentals del benefici associat al control glucèmic a la diabetis tipus 2 sorgeixen del United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)⁶. En aquest estudi **la assignació a un control metabòlic intensiu amb sulfonilurees o insulina es va associar a una disminució estadísticament significativa de les complicacions microvasculars, un 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 no van demostrar diferències significatives entre si. En el mateix estudi l'assignació a un control intensiu de la tensió arterial es va associar a una disminució significativa de la mortalitat, i de les complicacions macro i microvasculars. Per altra banda l'assignació al tractament amb metformina es va associar a una disminució significativa de la mortalitat i les complicacions associades a la malaltia. Altres dades d'interès derivades de l'estudi UKPDS són la evidència

del deteriorament del control amb el curs de la malaltia, la necessitat d'incrementar progressivament el nombre de fàrmacs utilitzats i les dificultats per assolir un control glucèmic normal, així com indicis d'un increment de la mortalitat associada al tractament combinat amb sulfonilurees i metformina de significat incert i encara no aclarit⁶. Basant-se en els resultats de l'UKPDS les guies de tractament de la diabetis tipus 2 comparteixen trets similars, recomanant^{7, 8}:

- un objectiu de **control glucèmic basat en una HbA_{1c} entre 6,5% i 7,5%** depenent del risc particular de complicacions micro i macrovasculars,
- la **utilització de la metformina com a primera opció** en el tractament de la hiperglucèmia en el **pacient amb sobrepès**,
- la **utilització indistinta de sulfonilurees o metformina com a primera opció en pacients sense sobrepès**,
- la **utilització combinada de metformina i sulfonilurees com a segona opció**,
- la **addició d'un tercer fàrmac oral o iniciar insulina nocturna més metformina davant del fracàs del tractament amb dos fàrmacs orals**.

Per altra banda s'insisteix en el tractament agressiu de tots els factors de risc vascular associats a la malaltia, estratègia fonamentada en evidències científiques consistents⁹.

Limitacions de les estratègies de control glucèmic actuals

Les avaluacions realitzades sobre el grau de control dels pacients amb diabetis tipus 2 han posat de manifest que, malgrat un increment de la farmacoteràpia de la malaltia, associada a un percentatge més elevat de pacients amb criteris de bon control, encara existeix una diferència important entre els objectius recomanats a les guies i la realitat, sobre tot en el que fa referència al control glucèmic i el nivell de tensió arterial, estimant-se que aproximadament entre **un 40 i un 60% dels pacients estan fora d'objectius de control glucèmic**¹⁰. 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-2⁹ mentre es va assolir el nivell desitjat de colesterol (< 175 mg/dL) en un 70 % dels pacients, només es van assolir els nivells desitjats de tensió arterial sistòlica (<130 mmHg) en un 50% i d'HbA_{1c} (<6,5%) en un 15% dels pacients. Aquestes dades han portat a debatre la conveniència de fixar uns nivells de control tant estrictes per la pràctica clínica, ateses les dificultats per assolir aquests nivells de control dins de situacions altament controlades com són els assaigs clínics, i a especular sobre la necessitat d'avaluar nous tractaments hipoglucemiants¹¹.

Tiazolidindiones

La evidència de la insuficient eficàcia dels fàrmacs disponibles pel control glucèmic de la diabetis tipus

2 ha fet sorgir en els últims anys nous fàrmacs que intenten abordar les diferents alteracions fisiopatològiques de la malaltia. Les tiazolidindiones (TZDs) són un grup d'aquests nous fàrmacs que aborden el control glucèmic per una via prèviament no explorada. Actuen com agonistes del receptor gamma activat pel proliferador de peroxisomes (PPAR- γ), receptor nuclear expressat predominantment al teixit adipós i involucrat a la seva diferenciació. La promoció de la diferenciació del teixit adipós pels agonistes PPAR- γ **disminueix la secreció de citoquines i àcids grassos a aquest nivell, reduint el seu efecte potenciador de la resistència a la insulina a nivell de múscul i provocant un increment en la captació muscular de glucosa. Com a efectes addicionals de les TZDs s'han descrit un increment de la captació de glucosa a nivell de teixit adipós i una inhibició de la neoglucogènesi hepàtica**¹². Aquests efectes representen una milloria global de la resistència a la insulina associada a la diabetis tipus 2 sense efectes majors sobre la secreció d'insulina que a nivell clínic comporten una disminució de la glucèmia basal i de la insulínia circulant sense risc d'hipoglucèmies i una milloria del control glucèmic entre 1 i 1,5% d'HbA_{1c} en front a placebo⁸. Altres efectes derivats del seu efecte sobre la resistència a la insulina de potencial efecte beneficiós són: milloria de la disfunció endotelial¹³, lleu disminució de la tensió arterial¹⁴, disminució de la hiperplàssia de la intima-mèdia¹⁵ i diversos efectes potencialment beneficiosos sobre el perfil lipídic^{7, 8}. **L'efecte màxim del tractament amb TZDs es produeix a les 6-10 setmanes d'iniciar el tractament**⁷.

La primera TZD comercialitzada a alguns països fou la troglitazona retirada per toxicitat hepàtica mortal. En l'actualitat hi ha comercialitzats dos principis actius, la **rosiglitazona** (comprimits de 4 i 8mg; dosi màxima recomanada 8 mg) i la **pioglitazona** (comprimits de 15 i 30 mg; dosi màxima recomanada 45 mg). **La seva eficàcia és similar** des del punt de vista de control glucèmic i perfil d'efectes secundaris^{7, 8, 16}. **Els efectes sobre el perfil lipídic són un tret diferencial entre ambdues TZD, de manera que el tractament amb pioglitazona comparat amb rosiglitazona s'associa a millories significatives dels nivells de triglicèrids, colesterol HDL, concentració i tamany de partícules LDL**¹⁶. Des d'un punt de vista farmacocinètic no presenten trets especials; s'administren per via oral un cop al dia, la seva absorció no s'interfereix significativament pel menjar, són metabolitzats a nivell hepàtic per la via del citocrom P450 i no presenten interferències significatives amb els fàrmacs habituals en el tractament dels pacients amb diabetis tipus 2^{13, 17}. Malgrat la excreció renal de metabolits mínimament actius, no cal ajustar la dosi en cas d'insuficiència renal¹⁸.

Eficàcia sobre el control glucèmic

1. Monoteràpia

Com ja s'ha comentat, tant rosiglitazona com pioglitazona són fàrmacs amb una eficàcia similar **assolint una milloria de 1-1,5 punts d'HbA_{1c} en**

Taula 1. Eficàcia sobre el control glucèmic de pioglitazona i rosiglitazona (4.8 mg) en estudis vs. altres principis actius.

	Comparador (dosi màxima)	n	Durada (setmanes)	Canvi en HbA _{1c} (%)	
				TZD	Comparador
Pioglitazona (45 mg)					
Monoteràpia	Metformina (750 mg/d) ¹⁹	77	52	-2,3	-2,1
	Metformina (2550 mg/d) ²⁰	1199	52	-1,4	-1,5
	Glimiperide (2 mg/d) ¹⁹	75	52	-2,3	-2,1
	Glimiperide (8 mg/d) ³¹	244	52	-0,8	-0,7
	Gliclazida (320 mg/d) ²¹	1270	52	-1,5	-1,4
	Gliclazida (320 mg/d) ²²	275	104	-1,3	-0,8 ⁺
	Glibenclàmida (10,5 mg/d) ³²	200	52	-0,5	-0,4
	Rosiglitazona (8 mg/d) ¹⁶	802	52	-0,7	-0,6
Doble teràpia					
amb Metformina	Gliclazida (320 mg/d) ²³	630	52	-1	-1
amb sulfonilurea	Metformina (2550 mg/d) ²³	639	104	-1	-1,2
	Rosiglitazona [#] (4 mg/d) ³³	87	52	-1,3	-1,3
Triple teràpia amb metformina i secretagog	Insulina NPH (0,35 UI/kg.d) ²⁵	62	16	-1,9	-2,3
Rosiglitazona (8mg)					
Monoteràpia	Glibenclàmida (20 mg/d) ³⁴	196	52	-0,8	-0,8 ⁺
	Pioglitazona (45 mg/d) ¹⁶	802	52	-0,6	-0,7
Doble teràpia amb sulfonilurea	Pioglitazona ^{\$} (15 mg/d) ³³	87	52	-1,3	-1,3

* p<0,01;
+ extrapolat d'un gràfic
Pioglitazona 15 mg/d
\$ Rosiglitazona 4 mg/d

front de placebo. Malgrat aquesta eficàcia contrastada la justificació de la seva utilització en forma de monoteràpia cal fonamentar-la en estudis que demostrin la seva superioritat front a tractaments ja coneguts, els beneficis, seguretat i limitacions dels quals estan ben establerts. La majoria d'estudis comparatius han demostrat una eficàcia equivalent de les TZDs envers metformina^{19, 20} o sulfonilurees^{19, 21}. En un estudi la eficàcia a dos anys de pioglitazona (dosi màxima 45 mg/dia) comparada a gliclazida (dosi màxima 320 mg/dia) va produir una disminució 0,45 punts superior de HbA_{1c} i un percentatge més alt de pacients amb HbA_{1c} inferior a 7% (42% vs. 28%)²². La comparació de l'efecte hipoglicèmic de rosiglitazona (8 mg) i pioglitazona (45 mg) no mostra diferències significatives¹⁶.

2. Teràpia combinada de dos fàrmacs

El tractament combinat amb dos fàrmacs clàssic i recomanat com a segona opció a les guies clíniques és la combinació de metformina i sulfonilurees^{7, 8}. **La disminució d'HbA_{1c} esperada amb aquesta combinació és de 1-2 punts.** La combinació de rosiglitazona o pioglitazona amb metformina o sulfonilurees provoca disminucions d'HbA_{1c} similars⁸. S'han comparat directament les combinacions metformina + pioglitazona (45 mg) vs. metformina + gliclazida (320 mg) i gliclazida + pioglitazona (45 mg) vs. gliclazida + metformina (2550 mg) sense diferències significatives en quant a disminució d'HbA_{1c} als 2 anys (disminucions entre 0,77 i 1,16 punts)²³.

3. Tractament triple

El fet de que el mecanisme d'acció de les TZDs sigui diferent al de metformina i sulfonilurees ha generat molt interès en el tractament oral triple (metformina-

sulfonilurea-tiazolidindiona) com alternativa a la insulinització davant de la fallida del tractament oral doble convencional. **L'addició d'una TZD al tractament doble convencional suposa una milloria de 1-2 punts d'HbA_{1c} depenent de la dosi empleada^{24, 25} mantenint un perfil de seguretat adequat²⁴.** S'ha avaluat la eficàcia del tractament oral triple (pioglitazona 30-45 mg) enfront del tractament oral doble més insulina NPH (0,3-0,4 UI/kg.dia) en una dosi nocturna sense diferències significatives en quant a control glucèmic a les 16 setmanes²⁵. Tampoc s'han demostrat diferències significatives entre tractament oral triple enfront del tractament combinat metformina + insulina 30:70 (0,75 UI/kg.dia en 2 injeccions) a les 24 setmanes de tractament²⁶. A la taula 1 es pot veure un resum dels resultats dels assaigs disponibles.

Eficàcia en la prevenció d'events cardiovasculars

La disminució de la resistència a la insulina associada al tractament amb TZDs ha fet que s'especulés àmpliament sobre els seus efectes beneficiosos més enllà del control glucèmic. Recentment en l'estudi PROACTIVE²⁷ s'ha avaluat la eficàcia de pioglitazona (45 mg) afegida al tractament habitual en la prevenció secundària d'events cardiovasculars en 5.238 pacients amb diabetis tipus 2 i antecedents previs de malaltia cardiovascular. El tractament amb pioglitazona no es va associar a diferències significatives en la variable de resultat principal (combinació de mort i tot tipus d'event cardiovascular) **encara que hi va haver una disminució significativa de la variable secundària combinada "mort + infart no silent + ictus"** (hazard

ratio 0,84; $p < 0,027$); el nombre necessari a tractar per evitar un nou episodi en pacients d'aquestes característiques va ser de 48 durant 3 anys.

Tolerabilitat del tractament

En els estudis comparatius, la tolerabilitat global no mostra diferències significatives comparada amb placebo o altres fàrmacs hipoglucèmics. El tractament amb TZDs, però, s'ha associat a efectes secundaris remarcables entre els que cal destacar:

- **Increment de pes:** El tractament amb TZDs s'associa a un increment de pes entre 2 i 4 kg de forma consistent en els diferents estudis. Aquest increment es significativament superior al canvi de pes associat al tractament amb metformina (disminució de 1-2 kg^{20, 23}), i habitualment no diferent a l'associat al tractament amb sulfonilurees²¹ o insulina^{25, 26}. En un estudi a 2 anys el 18% dels pacients en tractament amb pioglitazona van abandonar el tractament per increment de pes vs. el 4% en el grup tractat amb gliclazida²².
- **Edema:** La incidència d'edema (en general de caràcter lleu-moderat) associat al tractament amb TZDs és del 3-8% en diferents estudis comparat amb un 1-2,5% en el grup control. Es un efecte més freqüent en tractament oral combinat que en monoteràpia²⁸. La incidència d'edema és encara més alta en tractament combinat amb insulina (13-16%) en comparació amb el tractament amb insulina sola (5-7%)²⁸.
- **Insuficiència cardíaca congestiva (ICC):** La incidència d'ICC en pacients tractats amb TZDs és baixa però definitivament superior en pacients ja tractats amb insulina que reben dosis altes de TZDs sobre tot si presenten altres factors de risc d'ICC²⁸. En l'estudi PROACTIVE²⁷, les taxes d'ICC van ser significativament superiors en el grup tractat amb pioglitazona (11%) respecte al grup placebo (8%).
- **Anèmia:** de caràcter lleu i etiologia multifactorial. El tractament amb TZDs es ben tolerat en majors de 65 anys amb un lleu increment de la incidència d'edema i anèmia^{13, 17}.

Atès el perfil d'efectes secundaris, el tractament amb TZDs **està contraindicat en pacients amb qualsevol grau d'ICC (Classe NYHA I-IV) i en tractament combinat amb insulina.**

El tractament amb rosiglitazona o pioglitazona no s'associa a alteracions significatives de les proves hepàtiques⁷, malgrat això, la fitxa tècnica recomana la monitorització periòdica de la funció hepàtica i contraindica el tractament en cas d'increment de transaminases (>2,5 cops el límit alt de la normalitat).

Cost-efectivitat del tractament

El cost-efectivitat del tractament amb TZDs ha

estat avaluat de forma sistemàtica²⁹ pel que fa a les indicacions establertes en el seu moment pel National Institute of Clinical Excellence (NICE)⁷. En aquest anàlisi es conclou que assumint uns certs nivells d'efectivitat sobre control glucèmic i de preservació de la funció de la cèl·lula beta, el tractament amb rosiglitazona en combinació és cost – efectiu en front la combinació clàssica (sulfonilurea + metformina). No obstant, l'avaluació és altament sensible a variacions dels paràmetres esmentats el que fa que sigui poc fiable, no donant conclusions definitives. Es recomana la realització d'estudis de comparació directa i d'eficàcia a llarg termini. Aquesta avaluació sistemàtica no conté dades de cost-efectivitat del tractament amb pioglitazona²⁹.

En un altre estudi més recent³⁰ el tractament combinat rosiglitazona-glipizida va ser cost-efectiu respecte a l'increment de dosi de glipizida en pacients majors de 60 anys gràcies a la disminució de les visites a dispositius d'atenció urgent i dies d'hospitalització. No es va realitzar un anàlisi comparatiu amb la combinació glipizida-metformina.

En l'estudi d'Schwartz²⁶, en que es comparava la teràpia oral triple amb el tractament combinat insulina – metformina el cost del tractament (incloent controls analítics i educació diabetològica diferents per cada grup) era tres vegades superior per la teràpia oral triple. No es va tenir en compte la despesa en tires reactives a l'assumir que la despesa era la mateixa en els dos grups.

Quan s'han d'utilitzar les TZDs

De la revisió dels estudis de comparació amb altres estratègies terapèutiques, atesa la seva tolerabilitat i tenint en compte l'increment de cost que suposen, les TZDs **estarien indicades en pacients amb diabetis tipus 2 amb sobrepès o obesitat⁸** en:

- Monoteràpia:

Només en cas que el tractament amb metformina i secretagogs d'insulina estigui contraindicat o intolerat. Caldrà veure si es confirmen els efectes favorables a llarg termini envers les sulfonilurees. La metformina segueix sent el fàrmac de primera elecció.

- Tractament oral doble:

Com alternativa, en cas de contraindicació o intolerància de la combinació metformina-secretagog d'insulina^{7,8} combinat amb metformina o sulfonilurees.

- Tractament oral triple:

En combinació oral triple amb metformina i secretagogs d'insulina com alternativa a la insulinització.

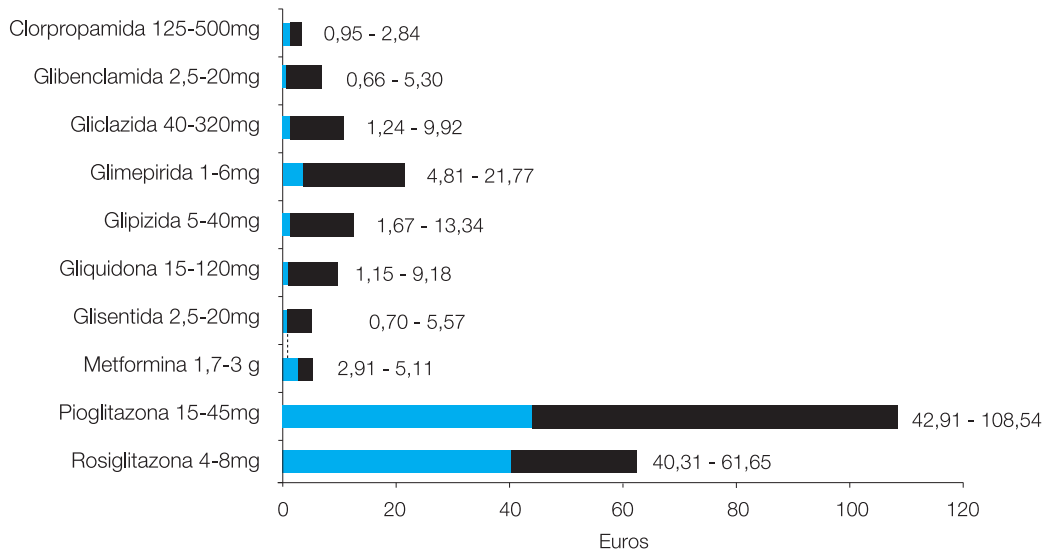
- Combinació amb insulina:

Contraindicada en tots els casos

Bibliografía

- 1- De Fronzo R. The triumvirate: -cell, muscle, liver. *Diabetes* 1988;37:667-687.
- 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- National Institute of Clinical Excellence. Management of type 2 diabetes – managing blood glucose levels (Guideline G). Accedida el 7 de diciembre de 2005 a: <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=36733>
- 8- Franch J, Goday A, Mata M. COMBO. Actualización 2004. Criterios y pauta de terapia combinada en la diabetes tipo 2. Documento revisado por la SED y por el Grupo de Diabetes de la SEMFYC. *Av Diabetol* 2004; 20:77-112
- 9- Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-93.
- 10- 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.
- 11- Winocour PH. Effective diabetes care: a need for realistic targets. *BMJ* 2002;324:1577-80
- 12- Kahn CR, Chen L, Cohen SE. Unraveling the mechanism of actions of thiazolidinediones. *J Clin Invest* 2000;106:1305-7.
- 13- Wagstaff AJ, Goa KL. Rosiglitazone. A review of its use in the management of type-2 diabetes mellitus. *Drugs* 2002;62:1805-1837.
- 14- Fullert S, Schneider F, Haak E, Rau H, Badenhoop K, Lubben G, et. al. Effects of pioglitazone in nondiabetic patients with arterial hypertension: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5503-6
- 15- Sidhu JS, Kaposzta Z, Markus HS, Kaski JC. Effect of rosiglitazone on common carotid intima-media thickness progression in coronary artery disease patients without diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:930-4.
- 16- Goldberg RB, Kendall DM, Deeg MA, Buse JB, Zagar AJ, Pinaire JA, et. al. A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care*. 2005;28:1547-54.
- 17- Gillies PS, Dunn CJ. Pioglitazone. *Drugs* 2000;60:333-343
- 18- Chapelsky MC, Thomson-Culkin K, Miller AK, Sack M, Blum R, Freed MI. Pharmacokinetics of rosiglitazone in patients with varying degrees of renal insufficiency. *J Clin Pharmacol* 2003;43:252-259.
- 19- Yamanouchi T, Sakai T, Igarashi K, Ichiyangi K, Watanabe H, Kawasaki T. Comparison of metabolic effects of pioglitazone, metformin, and glimepiride over 1 year in Japanese patients with newly diagnosed Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2005;22:980-5
- 20- Schernthaner G, Matthews DR, Charbonnel B, Hanefeld M, Brunetti P, Quartet Study Group. Efficacy and safety of pioglitazone versus metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a double-blind, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:6068-76.
- 21- Charbonnel BH, Matthews DR, Schernthaner G, Hanefeld M, Brunetti P, QUARTET Study Group. A long-term comparison of pioglitazone and gliclazide in patients with Type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, parallel-group comparison trial. *Diabet Med*. 2005;22:399-405
- 22- Tan MH, Baksi A, Krahulec B, Kubalski P, Stankiewicz A, Urquhart R, et. al. Comparison of pioglitazone and gliclazide in sustaining glycemic control over 2 years in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:544-50
- 23- Charbonnel B, Schernthaner G, Brunetti P, Matthews DR, Urquhart R, Tan MH, et. al. Long-term efficacy and tolerability of add-on pioglitazone therapy to failing monotherapy compared with addition of gliclazide or metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2005;48:1093-104
- 24- Dailey GE, Noor MA, Park JS, Bruce S, Fiedorek FT. Glycemic control with glyburide/metformin tablets in combination with rosiglitazone in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind trial. *Am J Med*. 2004;116:223-229.
- 25- Aljabri K, Kozak SE, Thompson DM. Addition of pioglitazone or bedtime insulin to maximal doses of sulfonylurea and metformin in type 2 diabetes patients with poor glucose control: a prospective, randomized trial. *Am J Med*. 2004;116:230-235
- 26- Schwartz S, Sievers R, Strange P, Lyness WH, Hollander P; INS-2061 Study Team. Insulin 70/30 mix plus metformin versus triple oral therapy in the treatment of type 2 diabetes after failure of two oral drugs: efficacy, safety, and cost analysis. *Diabetes Care*. 2003 26:2238-43
- 27- Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK et. al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1279-89.
- 28- Nesto RW, Bell D, Bonow RO, Fonseca V, Grundy SM, Horton ES, et. al. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2004;27:256-63
- 29- Czoski-Murray C, Warren E, Chilcott J, Beverley C, Psyllaki MA, Cowan J. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of pioglitazone and rosiglitazone in the treatment of type 2 diabetes: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2004;8(13)
- 30- Herman WH, Dirani RG, Horblyuk R, O'Neill MC, Kravitz B, Heise MA, et.al. Reduction in use of healthcare services with combination sulfonylurea and rosiglitazone: findings from the Rosiglitazone Early vs SULfonylurea Titration (RESULT) study. *Am J Manag Care*. 2005;11:273-8
- 31- Tan M, Johns D, Gonzalez Galvez G, Antunez O, Fabian G, Flores-Lozano F, et. al. Effects of pioglitazone and glimepiride on glycemic control and insulin sensitivity in Mexican patients with type 2 diabetes mellitus: A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Clin Ther*. 2004;26:680-93.
- 32- Tan MH, Johns D, Strand J, Halse J, Madsbad S, Eriksson JW, et. al. Sustained effects of pioglitazone vs. glibenclamide on insulin sensitivity, glycaemic control, and lipid profiles in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2004;21:859-66.
- 33- Derosa G, Cicero AF, Gaddi A, Ragonesi PD, Fogari E, Bertone G, et. al. Metabolic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with diabetes and metabolic syndrome treated with glimepiride: a twelve-month, multicenter, double-blind, randomized, controlled, parallel-group trial. *Clin Ther*. 2004;26:744-54.
- 34- St John Sutton M, Rendell M, Dandona P, Dole JF, Murphy K, Patwardhan R, et. al. A comparison of the effects of rosiglitazone and glyburide on cardiovascular function and glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25:2058-64.

Cost de les tiazolindindiones i altres antidiabètics emprats en el tractament de la diabetes tipus 2



■ Cost de les dosis recomenades, mínimes i màximes, per 30 dies de tractament
Pel càlcul dels costos s'ha considerat el PVP i les presentacions més adients

Data de redacció: **novembre 2005**

En el proper número: **Tractament de la pneumònia adquirida en la comunitat**

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

Director: Rafael Manzanera i López. **Subdirector:** Joan Serra i Manetas. **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 Madridejos, M^a Antònia Mangués, Eduard Mariño, Rosa Monteserin, Neus Rams, Emília Sánchez, Joan Serra.

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>