Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí d'informació terapèutica

Vol. 17, núm. 9. 2005. ISSN 0213-7801
ISSN 1579-9441 (Internet)

PAPEL DE LAS TIAZOLIDINDIONAS EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES TIPO 2

Carles Llor
Médico de família.
Centre d'Atenció Primària Jaume I, Tarragona

Resumen

Las tiazolidindionas son un nuevo tipo de fármacos hipoglucemiantes orales que actúan disminuyendo la resistencia a la insulina, promoviendo la diferenciación del tejido adiposo y normalizando su secreción de citoquinas y ácidos grasos libres. La eficacia terapéutica es similar a la de otros fármacos orales, como metformina o sulfonilureas, disminuyendo la HbA_{1c} entre 1 y 2 puntos. Son eficaces en monoterapia y en terapia combinada con uno o dos fármacos orales. Su eficacia respecto a la morbi-mortalidad asociada a la enfermedad no ha sido demostrada. Como efectos secundarios hay que tener en cuenta el incremento de peso, el edema y la insuficiencia cardiaca congestiva (ICC). El tratamiento combinado con insulina incrementa las tasas de edema e ICC, estando contraindicado en Europa. También está contraindicado su uso en presencia de ICC. La falta de eficacia superior a la de los fármacos convencionales y su coste hacen que se recomiende su uso sólo como alternativa en tratamiento combinado con metformina o sulfonilureas en caso de contraindicación o intolerancia de la combinación de estos dos fármacos. Por otro lado la eficacia y la seguridad del tratamiento combinado de los tres fármacos orales es una alternativa válida a la insulinización a pesar de que se asocie a un incremento del coste.

Palabras clave: Tiazolidindionas, rosiglitazona, pioglitazona, diabetes mellitus tipo 2.

Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 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. **La prevalencia en Catalunya se estima en un 10% de la población adulta[2]**, valor similar a 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 mortalidad asociadas a la misma. La **nefropatía diabética** es causa de insuficiencia renal terminal y entrada en hemodiálisis[4]. Se estima que un 25% de los pacientes con diabetes presentan **retinopatía**, la cual es una de las principales causas 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 debido a 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 debido básicamente a un exceso de mortalidad de causa cardiovascular[5].

Control glucémico y prevención de la morbi-mortalidad asociada a la diabetes

Las evidencias fundamentales del beneficio asociado al control glucémico en la diabetes tipo 2 surgen del United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)[6]. En este estudio **la asignación a un control metabólico intensivo con sulfonilureas o insulina se asoció 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 no demostraron diferencias significativas entre sí. En el mismo estudio la asignación a un control intensivo de la tensión arterial se asoció a una disminución significativa de la mortalidad, y de las complicaciones macro y microvasculares. Por otro lado la asignación al tratamiento con metformina se asoció a 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 con el curso de la enfermedad, la necesidad de incrementar progresivamente el número de fármacos utilizados y las dificultades para conseguir un control glucémico normal, así como indicios de un incremento de la

mortalidad asociado al tratamiento combinado con sulfonilureas y metformina de significado incierto y aún no aclarado[6]. Basándose en los resultados del UKPDS las guías de tratamiento de la diabetes tipo 2 comparten rasgos similares, recomendando[7,8]:

- un objetivo de **control glucémico basado en una HbA_{1c} entre 6,5% y 7,5%** dependiendo del riesgo particular de complicaciones micro y macrovasculares,
- la **utilización de la metformina como primera opción** en el tratamiento de la hiperglucemia en el **paciente con sobrepeso,**
- la **utilización indistinta de sulfonilureas o metformina como primera opción en pacientes sin sobrepeso,**
- la **utilización combinada de metformina y sulfonilureas como segunda opción,**
- la **adición de un tercer fármaco oral o iniciar insulina nocturna más metformina ante el fracaso del tratamiento con dos fármacos orales.**

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 consistentes[9].

Limitaciones de las estrategias de control glucémico actuales

Las evaluaciones realizadas sobre el grado de control de los pacientes con diabetes tipo 2 han puesto de manifiesto que, a pesar del incremento de la farmacoterapia de la enfermedad, asociado a un porcentaje más elevado de pacientes con criterios de buen control, aún persiste una diferencia importante entre los objetivos recomendados en las guías y la realidad, sobre todo en lo que hace referencia al control glucémico y al nivel de tensión arterial, estimándose que aproximadamente entre **un 40% y un 60% de los pacientes están fuera de objetivos de control glucémico[10]**. 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[9] mientras se alcanzó el nivel deseado de colesterol (<175 mg/dL) en un 70% de los pacientes, sólo se alcanzaron los niveles deseados de tensión arterial sistólica (<130 mmHg) en un 50% y de HbA_{1c} (<6,5%) en un 15% de los pacientes. 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 dentro de situaciones altamente controladas como son los ensayos clínicos, y a especular sobre la necesidad de evaluar nuevos tratamientos hipoglucemiantes[11].

Tiazolidindionas

La evidencia de la insuficiente eficacia de los fármacos disponibles para el control glucémico de la diabetes tipo 2 ha hecho surgir en los últimos años nuevos fármacos que intentan abordar las diferentes alteraciones fisiopatológicas de la enfermedad. Las tiazolidindionas (TZDs) son un grupo de estos nuevos fármacos que abordan el control glucémico por una vía previamente no explorada. Actúan como agonistas del receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR-γ), receptor nuclear expresado predominantemente en el tejido adiposo e involucrado en su diferenciación. La promoción de la diferenciación del tejido adiposo por los agonistas PPAR-γ **disminuye la secreción de citoquinas y ácidos grasos en este nivel, reduciendo su efecto potenciador de la resistencia a la insulina a nivel del músculo y provocando un incremento en la captación muscular de glucosa. Como efectos adicionales de las TZDs se han descrito un incremento de la captación de glucosa a nivel de tejido adiposo y una inhibición de la neoglucogénesis hepática[12]**. Estos efectos representan una mejoría global de la resistencia a la insulina asociada a la diabetes tipo 2 sin efectos mayores sobre la secreción de insulina que a nivel clínico comportan una disminución de la glucemia basal y de la insulinemia circulante sin riesgo de hipoglucemias y una mejoría del control glucémico entre 1 y 1,5% de HbA_{1c} frente a placebo[8]. Otros efectos derivados de su efecto sobre la resistencia a la insulina de potencial efecto beneficioso son: mejoría de la disfunción endotelial[13], leve disminución de la tensión arterial[14], disminución de la hiperplasia de la íntima-media[15] y diversos efectos potencialmente beneficiosos sobre el perfil lipídico[7,8]. **El efecto máximo** del tratamiento con TZDs **se produce a las 6-10 semanas de iniciar el tratamiento[7]**.

La primera TZD comercializada en algunos países fue la troglitazona retirada por toxicidad hepática mortal. En la actualidad hay comercializados dos principios activos, la **rosiglitazona** (comprimidos de 4 y 8 mg; dosis máxima recomendada 8 mg) y la **pioglitazona** (comprimidos de 15 y 30 mg; dosis máxima recomendada 45 mg). **Su eficacia es similar** desde el punto de vista de control glucémico y perfil de efectos secundarios[7,8,16]. **Los efectos sobre el perfil lipídico son un rasgo diferencial entre las dos TZD, de manera que el tratamiento con pioglitazona comparado con rosiglitazona se asocia a mejorías significativas de los niveles de triglicéridos, colesterol HDL, concentración y tamaño de partículas LDL[16]**. Desde un punto de vista farmacocinético no presentan rasgos diferenciales; se administran por vía oral una vez al día, su absorción no se interfiere significativamente por la comida, son metabolizados a nivel hepático por la vía del citocromo P450 y no presentan interferencias significativas con los fármacos habituales en el tratamiento de los pacientes con diabetes tipo 2[13,17]. A pesar de la excreción renal de metabolitos mínimamente activos, no hace falta ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal[18].

Eficacia sobre el control glucémico

1. Monoterapia

Como ya se ha comentado, tanto rosiglitazona como pioglitazona son fármacos con una eficacia similar **alcanzando una mejoría de 1-1,5 puntos de HbA_{1c} frente placebo**. A pesar de esta eficacia contrastada la justificación de su utilización en forma de monoterapia hay que fundamentarla en estudios que demuestren su superioridad frente a tratamientos ya conocidos, los beneficios, seguridad y limitaciones de los que ya están establecidos. La mayoría de estudios comparativos han demostrado una eficacia equivalente de las TZDs frente a metformina[19,20] o sulfonilureas[19,21].

Tabla 1. Eficacia sobre el control glucémico de pioglitazona y rosiglitazona (4.8 mg) en estudios vs. otros principios activos.

	Comparador (dosis máxima)	n	Duración (semanas)	Cambio en HbA_{1c} (%)	
Pioglitazona (45 mg)				TZD	Comparador
Monoterapia	Metformina (750 mg/d)[19]	77	52	-2,3	-2,1
	Metformina (2550 mg/d)[20]	1199	52	-1,4	-1,5
	Glimiperida (2 mg/d)[19]	75	52	-2,3	-2,1
	Glimiperida (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*+
	Glibenclamida (10,5 mg/d)[32]	200	52	-0,5	-0,4
	Rosiglitazona (8 mg/d)[16]	802	52	-0,7	-0,6
Doble terapia					
con Metformina	Gliclazida (320 mg/d)[23]	630	52	-1	-1
con sulfonilurea	Metformina (2550 mg/d)[23]	639	104	-1	-1,2
	Rosiglitazona# (4 mg/d)[33]	87	52	-1,3	-1,3
Triple terapia con metformina y secretagogo	Insulina NPH (0,35 UI/kg.d)[25]	62	16	-1,9	-2,3
Rosiglitazona (8mg)					
Monoterapia	Glibenclamida (20 mg/d)[34]	196	52	-0,8	-0,8+
	Pioglitazona (45 mg/d)[16]	802	52	-0,6	-0,7
Doble terapia con sulfonilurea	Pioglitazona$ (15 mg/d)[33]	87	52	-1,3	-1,3

* p<0,01;
\+ extrapolado de un gráfico
\# Pioglitazona 15 mg/d
$ Rosiglitazona 4 mg/d

En un estudio la eficacia a dos años de pioglitazona (dosis máxima 45 mg/día) comparada a gliclazida (dosis máxima 320 mg/día) produjo una disminución 0,45 puntos superior de HbA_{1c} y un porcentaje más alto de pacientes con HbA_{1c} inferior a 7% (42% vs. 28%)[22]. La comparación del efecto hipoglucemiante de rosiglitazona (8 mg) y pioglitazona (45 mg) no muestra diferencias significativas[16].

2. Terapia combinada de dos fármacos

El tratamiento combinado con dos fármacos clásicos y recomendado como segunda opción en las guías clínicas es la combinación de metformina y sulfonilureas[7,8]. **La disminución de HbA_{1c} esperada con esta combinación es de 1-2 puntos.** La combinación de rosiglitazona o pioglitazona con metformina o sulfonilureas provoca disminuciones de HbA_{1c} similares[8]. Se han comparado directamente las combinaciones metformina + pioglitazona (45 mg) vs. metformina + gliclazida (320 mg) y gliclazida + pioglitazona (45 mg) vs. gliclazida + metformina (2550 mg) sin diferencias significativas en cuanto a disminución de HbA_{1c} a los 2 años (disminuciones entre 0,77 y 1,16 puntos)[23].

3. Tratamiento triple

El hecho que el mecanismo de acción de las TZDs sea diferente al de metformina y sulfonilureas ha generado gran interés en el tratamiento oral triple (metformina-sulfonilurea-tiazolidindiona) como alternativa a la insulinización ante el fracaso del tratamiento oral doble convencional. **La adición de una TZD al tratamiento doble convencional supone una mejoría de 1-2 puntos de HbA_{1c} dependiente de la dosis empleada[24,25] manteniendo un perfil de seguridad adecuado[24].** Se ha evaluado la eficacia del tratamiento oral triple (pioglitazona 30-45 mg) frente al tratamiento oral doble más insulina NPH (0,3-0,4 UI/kg.día) en una dosis nocturna sin diferencias significativas en cuanto a control glucémico a las 16 semanas[25]. Tampoco se han demostrado diferencias significativas entre tratamiento oral triple frente a tratamiento combinado metformina + insulina 30:70 (0,75 UI/kg.día en 2 inyecciones) a las 24 semanas de tratamiento[26]. En la tabla 1 se puede ver un resumen de los resultados de los ensayos disponibles.

Eficacia en la prevención de eventos cardiovasculares

La disminución de la resistencia a la insulina asociada al tratamiento con TZDs ha hecho que se especule ampliamente sobre sus efectos beneficiosos más allá del control glucémico. Recientemente en el estudio PROACTIVE[27] se ha evaluado la eficacia de pioglitazona (45 mg) añadida al tratamiento habitual en la prevención secundaria de eventos cardiovasculares en 5.238 pacientes con diabetes tipo 2 y antecedentes previos de enfermedad cardiovascular. El tratamiento con pioglitazona no se asoció a diferencias significativas en la variable de resultado principal (combinación de muerte y todo tipo de evento cardiovascular) **aunque hubo una disminución significativa de la variable secundaria combinada "muerte + infarto no silente + ictus"** (hazard ratio 0,84; p<0,027); el número necesario a tratar para evitar un nuevo episodio en pacientes de estas características fue de 48 durante 3 años.

Tolerabilidad del tratamiento

En los estudios comparativos, la tolerabilidad global no muestra diferencia significativa comparada con placebo u otros fármacos hipoglucemiantes. El tratamiento con TZDs se ha asociado a efectos secundarios remarcables entre los que hay que destacar:

- Incremento de peso: El tratamiento con TZDs se asocia a un incremento de peso entre 2 y 4 kg de forma consistente en los diferentes estudios. Este incremento es significativamente superior al cambio de peso asociado al tratamiento con metformina (disminución de 1-2 kg[20,23]), y habitualmente no diferente al asociado al tratamiento con sulfonilureas[21] o insulina[25,26]. En un estudio a 2 años el 18% de los pacientes en tratamiento con pioglitazona abandonaron el tratamiento por incremento de peso vs. el 4% en el grupo tratado con gliclazida[22].
- Edema: La incidencia de edema (en general de carácter leve-moderado) asociado al tratamiento con TZDs es del 3-8% en diferentes estudios comparado con un 1-2,5% en el grupo control. Es un efecto más frecuente en tratamiento oral combinado que en monoterapia[28]. La incidencia de edema es aún más alta en tratamiento combinado con insulina (13-16%) en comparación con el tratamiento con insulina sola (5-7%)[28].
- Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC): La incidencia de ICC en pacientes tratados con TZDs es baja pero definitivamente superior en pacientes ya tratados con insulina que reciben dosis altas de TZDs sobre todo si presentan otros factores de riesgo de ICC[28]. En el estudio PROACTIVE[27], las tasas de ICC fueron significativamente superiores en el grupo tratado con pioglitazona (11%) respecto al grupo placebo (8%).
- Anemia: de carácter leve y etiología multifactorial.

El tratamiento con TZDs se tolera bien en mayores de 65 años con un leve incremento de la incidencia de edema y anemia[13,17].

Dado el perfil de efectos secundarios, el tratamiento con TZDs está contraindicado en pacientes con cualquier grado de ICC (Clase NYHA I-IV) y en tratamiento combinado con insulina.

El tratamiento con rosiglitazona o pioglitazona no se asocia con alteraciones significativas de las pruebas hepáticas[7], a pesar de esto, la ficha técnica recomienda la monitorización periódica de la función hepática y contraindica el tratamiento en caso de incremento de transaminasas (>2,5 veces el límite alto de la normalidad).

Coste-efectividad del tratamiento

El coste-efectividad del tratamiento con TZDs ha sido evaluado de forma sistemática[29] en lo que se refiere a las indicaciones establecidas en su momento por el National Institute of Clinical Excellence (NICE)[7]. En este análisis se concluye que asumiendo unos ciertos niveles de efectividad sobre control glucémico y de preservación de la función de la célula beta, el tratamiento con rosiglitazona en combinación es coste – efectivo frente a la combinación clásica (sulfonilurea + metformina). No obstante, la evaluación es altamente sensible a variaciones de los parámetros nombrados lo que hace que sea poco fiable, no dando conclusiones definitivas. Se recomienda la realización de estudios de comparación directa y de eficacia a largo plazo. Esta evaluación sistemática no contiene datos de coste-efectividad del tratamiento con pioglitazona[29].

En otro estudio más reciente[30] el tratamiento combinado rosiglitazona-glipizida fue coste-efectivo respecto al incremento de dosis de glipizida en pacientes mayores de 60 años gracias a la disminución de las visitas a dispositivos de atención urgente y días de hospitalización. No se realizó un análisis comparativo con la combinación glipizida-metformina.

En el estudio de Schwartz[26], donde se comparaba la terapia oral triple con el tratamiento combinado insulina-metformina el coste de tratamiento (incluyendo controles analíticos y educación diabetológica diferentes para cada grupo) era tres veces superior para la terapia oral triple. No se tuvo en cuenta el gasto en tiras reactivas al asumir que el gasto era el mismo en los dos grupos.

Cuándo se tienen que utilizar las TZDs

De la revisión de los estudios de comparación con otras estrategias terapéuticas, dado su tolerabilidad y teniendo en cuenta el incremento de coste que suponen, las TZDs estarían indicadas en pacientes con diabetes tipo 2 con sobrepeso u obesidad[8] en:

- Monoterapia: Sólo en caso que el tratamiento con metformina y secretagogos de insulina esté contraindicado o intolerado. Se tendrá que ver si se confirman los efectos favorables a largo plazo frente a las sulfonilureas. La metformina sigue siendo el fármaco de primera elección.
- Tratamiento oral doble: Como alternativa, en caso de contraindicación o intolerancia de la combinación metformina-secretagogo de insulina[7,8] combinado con metformina o sulfonilureas.
- Tratamiento oral triple: En combinación oral triple con metformina y secretagogos de insulina como alternativa a la insulinización.
- Combinación con insulina: Contraindicada en todos los 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, 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 Propspective 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 desembre 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, Ichiyanagi 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

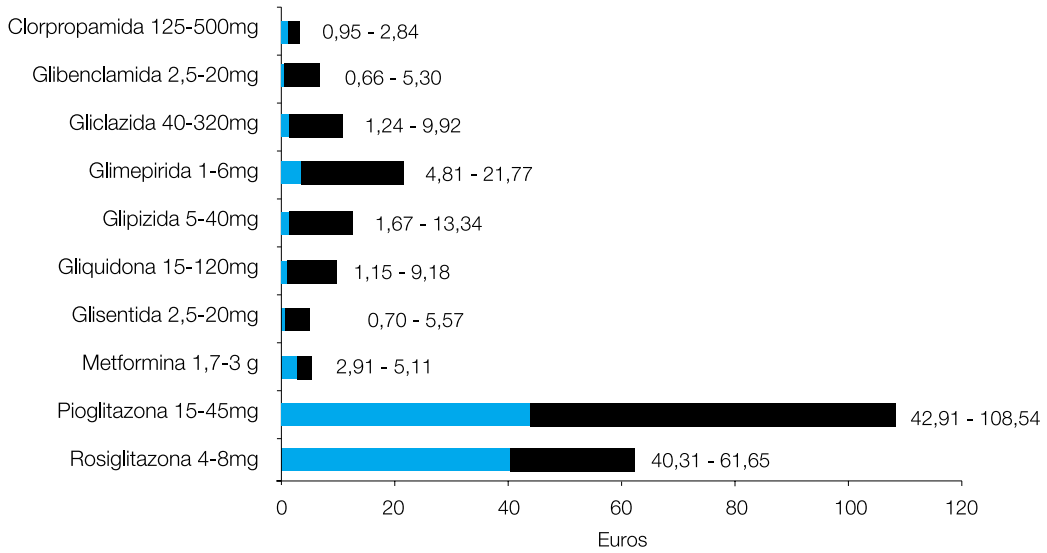
31-Tan M, Johns D, Gonzalez Galvez G, Antunez O, Fabian G, Flores-Lozano F, et. al. Effects of pioglitazone and glimepiride on glycemic control and insulin sensitivity in Mexican patients with type 2 diabetes mellitus: A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group trial. Clin Ther. 2004;26:680-93.

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.

Coste de las tiazolidindionas y otros antidiabéticos utilizados en el tratamiento de la diabetes tipo 2



Coste de las dosis recomendadas, mínimas y máximas, para 30 días de tratamiento.
Para el cálculo de los costes se ha considerado el PVP y las presentaciones más adecuadas.

Fecha de redacción: **noviembre 2005**

En el pròximo número: **Neumonías adquiridas en la comunidad**

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, Mª José Gaspar, Pilar López, Julio González, Carles Llor, Rosa Madridejos, Mª Antònia Mangues, 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