

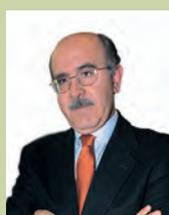
# Le sulfoniluree: una categoria di farmaci ancora valida?

Domenico Cucinotta  
domenico.cucinotta@unime.it

Università di Messina, Italia

**Parole chiave:** Diabete mellito di tipo 2 – terapia dell'iperglicemia – sulfoniluree

**Key words:** Type 2 diabetes- Treatment of hyperglycaemia - Sulfonylureas



Il Giornale di AMD, 2009;12:63-67

## Riassunto

Nonostante la loro non giovane età, le sulfoniluree restano ancor oggi tra i farmaci più prescritti per la cura del diabete mellito di tipo 2. La loro validità è stata però di recente messa in dubbio, anche sulla base della disponibilità in commercio di nuove categorie di farmaci in grado di stimolare, come le sulfoniluree, la funzione betacellulare senza però esporre i pazienti al rischio di ipoglicemia e di aumento ponderale. In questa rassegna vengono sinteticamente esaminati gli aspetti relativi ad efficacia, sicurezza e costi delle sulfoniluree, in confronto con quelli delle altre categorie di farmaci ipoglicemizzanti orali disponibili. Da questa valutazione emerge che l'efficacia ipoglicemizzante delle sulfoniluree non è certamente inferiore, anzi spesso è superiore, a quella degli altri farmaci; il loro profilo di sicurezza è tutto sommato accettabile e i costi, pur in mancanza di una corretta valutazione costo/benefici, sono sicuramente minori. In accordo a ciò vi sono le indicazioni di recenti ed autorevoli linee guida, che confermano che le sulfoniluree mantengono ancora oggi un ruolo nella terapia del diabete mellito di tipo 2.

## Summary

Despite their older age, sulfonylureas remain among the most widely employed drugs for the treatment of type 2 diabetes. Their validity however has been recently questioned, because of the availability of new drugs able, as sulfonylureas, to improve insulin secretion without exposing the patients to side effects such as hypoglycaemia and weight gain. In this review efficacy, safety and costs of sulfonylureas are briefly evaluated and compared with those of the

other oral hypoglycaemic drugs actually available. From this comparison it emerges that hypoglycaemic efficacy of sulfonylureas is at least not inferior to that of other drugs, their safety profile is acceptable and costs, although cost/efficacy data are not examined, are greatly inferior. Also according to recent guidelines, it can be concluded that sulfonylureas still have a major role in the treatment of type 2 diabetes

## Introduzione

Il bagaglio farmacologico che oggi il medico ha a disposizione per il trattamento dell'iperglicemia nel diabete di tipo 2 è assai ricco: alle categorie tradizionali di farmaci, e cioè sulfoniluree e metformina, nel tempo si sono aggiunti gli inibitori dell'assorbimento intestinale dei carboidrati, le glinidi, i glitazoni e, del tutto recentemente, gli incretino-mimetici (analoghi del GLP-1 e inibitori del DPP-IV). Questi ultimi in particolare, in virtù di un meccanismo di azione in qualche modo simile (stimolazione della secrezione insulinica) ma con minori effetti collaterali, hanno creato perplessità sul fatto che le sulfoniluree, peraltro introdotte in commercio oltre 50 anni orsono (fig. 1), abbiano ancora una validità e un rationale di impiego. In questa breve rassegna passeremo in esame, sulla base dei dati disponibili nella letteratura scientifica più recente, le motivazioni per le quali le sulfoniluree conservano ancora oggi un ruolo nella terapia del diabete di tipo 2.

- Carbutamide: 1955
- Tolbutamide: 1956
- Clorpropamide: 1958
- Glibenclamide: 1966
- Gliclazide: 1972
- Glimepiride: 1994

Figura 1.

Anno di commercializzazione delle principali sulfoniluree

## Le sulfoniluree: concetti generali

Le sulfoniluree sono farmaci che agiscono stimolando la secrezione di insulina attraverso il legame con un recettore specifico situato sulla superficie delle cellule beta pancreatiche. Lo stimolo è più o meno prolungato, in funzione della molecola valutata e prescinde dai valori glicemici attuali; questo significa che la secrezione di insulina è stimolata anche in condizioni di euglicemia, con il conseguente rischio di ipoglicemia. Classicamente le sulfoniluree si dividono in farmaci di prima (carbutamide, tolbutamide, clorpropamide) e seconda generazione (soprattutto glibenclamide, gliclazide, glimepiride); queste ultime si differenziano dalle prime per il dosaggio più basso e un minor rischio ipoglicemico, il che le rende di fatto le uniche oggi utilizzate.

## Valutazione comparativa con gli altri ipoglicemizzanti orali

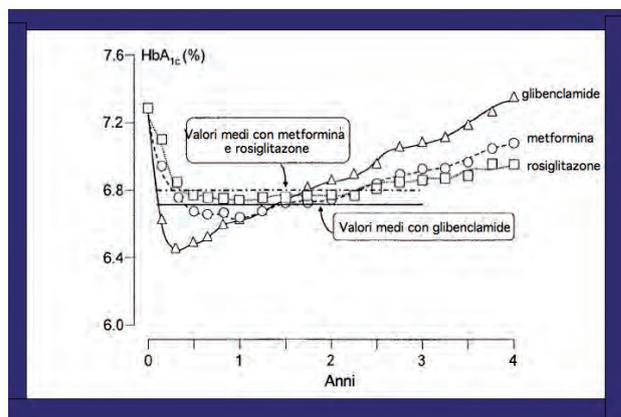
### Efficacia

Di norma, la validità di un farmaco viene giudicata sulla base di 3 criteri fondamentali: l'efficacia, la tollerabilità e, aspetto non trascurabile, i costi o meglio il rapporto costo/benefici.

L'efficacia dei farmaci ipoglicemizzanti per definizione si valuta in termini di riduzione dei valori glicemici, espressi comunemente come punti percentuali di emoglobina glicata HbA<sub>1c</sub>. Una rassegna sistematica pubblicata alcuni anni orsono (1) ha valutato i principali lavori presenti nella letteratura internazionale che hanno confrontato tra di loro, in monoterapia, i diversi farmaci ipoglicemizzanti orali e ha concluso che, tranne che per acarbose, per tutte le altre molecole (sulfoniluree, glinidi, metformina, glitazoni) tale efficacia è sostanzialmente simile e compresa all'incirca tra 1 e 2 punti percentuali di riduzione della HbA<sub>1c</sub>. Nella rassegna, per motivi cronologici, non sono stati esaminati i farmaci appartenenti alla categoria degli incretinomimetici, ma una recente meta-analisi dimostra che la loro efficacia non è superiore a quella degli altri ipoglicemizzanti orali (2). Un'altra rassegna sistematica (3) ha estesamente confrontato efficacia e sicurezza di vari farmaci ipoglicemizzanti orali (sulfoniluree, glinidi, metformina, glitazoni, acarbose) e della loro combinazione. Sul piano ipoglicemizzante l'efficacia della glibenclamide è apparsa pari a quella delle altre sulfoniluree; ancora una volta le differenze tra le varie categorie sono state minime, tranne che per una minore efficacia di acarbose; infine la combinazione di 2 farmaci aumenta, fino a raddoppiare, la efficacia delle singole molecole. È pertanto possibile concludere che la efficacia ipoglicemizzante delle sulfoniluree è so-

stanzialmente simile per le molecole più utilizzate ed è quantomeno uguale a quella dei principali altri farmaci disponibili oggi per la terapia del diabete di tipo 2, eccezion fatta per l'insulina di cui virtualmente non esistono limiti di efficacia.

Un aspetto particolare dell'efficacia ipoglicemizzante è rappresentato dalla cosiddetta "durabilità", termine con il quale oggi si indica la persistenza nel tempo della suddetta efficacia. È noto infatti che, nella storia naturale del diabete di tipo 2, si assiste con gli anni alla perdita di efficacia del trattamento in atto e alla necessità di aumentare il dosaggio o il numero dei farmaci per raggiungere il target glicemico. Questo fenomeno, noto da anni come "fallimento secondario degli ipoglicemizzanti orali", è stato ben descritto per le sulfoniluree, interessa all'incirca il 10% all'anno di coloro che le usano ed è stato attribuito alla riduzione progressiva, nel tempo, della residua secrezione insulinica (4). Uno studio recente, l'ADOPT, ha effettivamente documentato come il fenomeno sia più evidente nei pazienti trattati con glibenclamide, ma è presente anche in coloro che assumono metformina e, in misura minore, rosiglitazone (5). Questo stesso studio però conferma che la glibenclamide, nel primo anno di trattamento, è nettamente più efficace di metformina e rosiglitazone, che solo a partire dal secondo anno fanno registrare valori inferiori di HbA<sub>1c</sub> e dimostra che, facendo la media di tutte le HbA<sub>1c</sub> registrate nel corso dei 4 anni dello studio, i valori più bassi sono quelli dei pazienti trattati con la sulfonilurea (fig.2) (6).



**Figura 2.**

Andamento del compenso metabolico (valori medi di HbA<sub>1c</sub>) durante lo studio ADOPT (da ref. 6, modificata).

### Sicurezza e tollerabilità

Ancor più importanti di quelli della efficacia, per certi versi, sono i parametri relativi alla sicurezza e alla tollerabilità di un farmaco, espressi come eventi avversi. Gli eventi avversi ben documentati in corso di terapia con sulfoniluree sono sostanzialmente due:

l'aumento di peso e il rischio di ipoglicemia. Si tratta certamente di eventi non trascurabili ma di entità tutto sommato accettabile: nello studio ADOPT, che rappresenta un riferimento importante perché consente una valutazione "pulita", cioè senza aggiunta di altri farmaci, delle molecole utilizzate, il peso nei soggetti trattati con glibenclamide aumentava in media di 2 kg nel primo anno dello studio e si manteneva stazionario nei successivi 5 anni. In confronto, nel gruppo con rosiglitazone si aveva un aumento progressivo per tutta la durata dello studio, con un guadagno finale medio di oltre 5 kg; come atteso, nel gruppo a metformina il peso diminuiva mediamente di 3 kg (5) (fig. 3). Per quanto riguarda gli eventi ipoglicemici, la letteratura è ricca di dati che confermano che le sulfoniluree, più o meno a seconda delle diverse molecole, espongono a tale rischio più di altre categorie di farmaci ipoglicemizzanti orali, ma la frequenza di questo evento non è particolarmente elevata: in un recente studio osservazionale retrospettivo condotto su una larga coorte di pazienti seguiti dal sistema sanitario di alcune contee inglesi per oltre 10 anni, facendo pari a 1 il rischio relativo del gruppo di riferimento rappresentato dai soggetti trattati con sola metformina, nei pazienti trattati con sulfoniluree tale rischio era di 2,8, quindi quasi triplicato ma ben lontano da quello di chi usava insulina, che aveva un rischio aumentato da 16 a 40 volte (7).

Un discorso a parte merita il problema dell'ipotetico aumento del rischio cardiovascolare connesso all'uso delle sulfoniluree, sospetto avanzato molti anni orsono da uno studio americano pionieristico su glicemia e rischio cardiovascolare, l'UGDP (8), e spiegato con la possibile interferenza di questi farmaci sui meccanismi di ripolarizzazione delle cellule miocardiche. In realtà que-

sto sospetto non è mai stato confermato in seguito ed anzi un altro studio, l'UKPDS (9), condotto in maniera molto più rigorosa, non ha dimostrato alcuna aumento degli eventi cardiovascolari nei pazienti trattati con sulfoniluree rispetto a quelli che assumevano insulina. Addirittura nello studio ADOPT, che però non aveva come end-point questo tipo di osservazione, l'incidenza degli eventi cardiovascolari era più bassa nei pazienti trattati con glibenclamide (2.8%) rispetto alla metformina (4%) e al rosiglitazone (4.3%) (5). All'argomento dei rapporti tra eventi cardiovascolari e farmaci ipoglicemizzanti orali è dedicata una recente rassegna sistematica dei principali lavori pubblicati fino al 2006, che conclude che non vi sono evidenze di una associazione positiva o negativa tra i farmaci esaminati (sulfoniluree di seconda generazione, glinidi, metformina e glitazoni) ed eventi cardiovascolari, tranne che per la metformina, che era associata ad una riduzione significativa di tali eventi e il rosiglitazone, associato ad un aumento peraltro non significativo (10).

### Costi

Le valutazioni farmaco-economiche rappresentano oggi parte integrante del giudizio complessivo sulla validità di un farmaco. Per essere corrette queste valutazioni devono includere una analisi sia dei costi che dei benefici ricavabili dall'uso di un farmaco; nel caso specifico dei farmaci ipoglicemizzanti i benefici sono espressi da una minore incidenza degli eventi correlati alla iperglicemia, cioè alla complicanze croniche della malattia e degli eventi avversi, nel caso specifico soprattutto la ipoglicemia, con i costi correlati. Tenuto ben presente quanto detto, è evidente che una semplice elencazione dei costi dei farmaci ipoglicemizzanti orali, quale quella riportata nella fig. 4, è fortemente limitata dalla mancanza del dato relativo

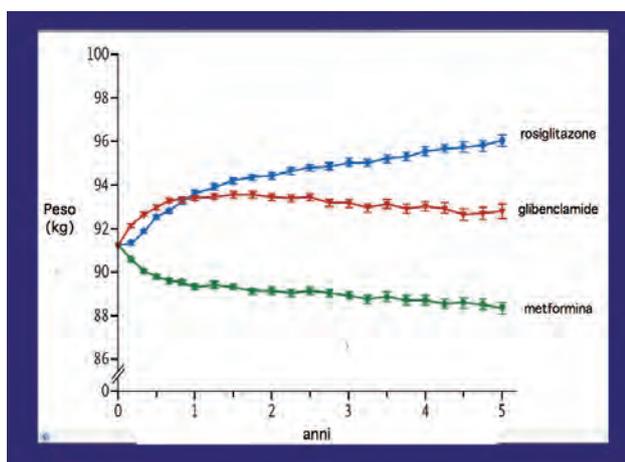


Figura 3. Andamento del peso corporeo durante lo studio ADOPT (da: ref. 6, modificata)

■ Metformina (1000 mgx2/die) = € 5.5
■ Glimepiride (4 mg/die) = € 8
■ Glibenclamide (5 mgx3/die) = € 9
■ Glibenclamide/metformina (2.5/400 mgx3/die) = € 10
■ Gliclazide rm (30 mgx2/die) = € 12.5
■ Repaglinide (2 mgx3/die) = € 16.7
■ Acarbose (200 mg/die) = € 21
■ Glitazoni (Pio 30 mg, Rosi 8 mg/die) = € 56
■ Sitagliptin-Vildagliptin (100 mg/die) = € 77,8-76,2
■ Exenatide (20 mcg/die) = € 146

Figura 4. Costo (per mese di terapia) dei principali farmaci ipoglicemizzanti (tranne insulina).

ai benefici; è anche vero però che questo dato è assai carente in letteratura, spesso affidato a modelli matematici di tipo speculativo e quasi mai comparativo tra i diversi farmaci. Deve comunque far riflettere il fatto che, a fronte di una efficacia ipoglicemizzante sostanzialmente sovrapponibile e di eventi avversi che non risparmiano nessuna categoria, le sulfoniluree hanno un costo nettamente inferiore a quello di tutte le altre molecole, eccezion fatta per la metformina. Questo basso costo, che è facilmente spiegabile se si considera che si tratta di farmaci con alle spalle molti anni di vita, va comunque tenuto in considerazione quando si effettua una scelta terapeutica.

### Le indicazioni delle linee guida

Il modo più corretto, e probabilmente anche più pratico per orientarsi nell'ambito delle varie opzioni terapeutiche disponibili per una determinata patologia, è quello di fare riferimento alle indicazioni provenienti da linee guida rilasciate da enti o istituzioni qualificate. Nell'ambito della terapia del diabete il documento oggi più popolare in realtà non è una vera e propria linea guida ma un consenso di esperti, del 2006, è stata di recente aggiornata (11). Anche nella ultima edizione del documento viene ribadito che il farmaco di prima scelta nella terapia del diabete di tipo 2 è la metformina; quando essa non è sufficiente, la tappa successiva prevede la possibilità di scegliere tra farmaci con più lunga esperienza e di comprovata efficacia ("terapie ben validate") e farmaci più recenti e quindi meno noti ("terapie validate meno bene"). Nell'ambito del primo gruppo la scelta va fatta tra le sulfoniluree e l'insulina, nel secondo gruppo tra il pioglitazone e gli agonisti del GLP-1. Anche in questo ultimo caso, peraltro, in terza istanza è prevista la possibilità di aggiungere una sulfonilurea (fig. 5). Gli standard italiani per la cura del diabete, frutto di un imponente ed accurato lavoro delle società scientifiche italiane di diabetologia, forniscono indicazioni più lineari in quanto, dopo il trattamento iniziale con metformina, restringono la scelta successiva ai secretagoghi (quali appunto le sulfoniluree) o ai glitazoni (12). Non è il caso di citare le numerose altre linee-guida qualificate e recenti disponibili su questo argomento, se non per confermare che in tutte le sulfoniluree mantengono un ruolo prioritario nel secondo stadio della terapia, ma talora anche nel primo se la metformina non è utilizzabile.

La scelta del farmaco da aggiungere alla metformina è basata, nel documento ADA -EASD, su considerazioni pratiche (efficacia, costi, rischio di ipogli-

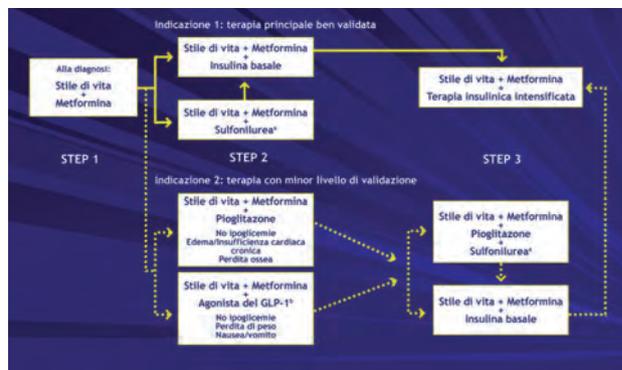


Figura 5. ADA/EASD Consensus per il trattamento del DMT2: aggiornamento (da: ref. 11, modificata).

cemia), ma essa andrebbe anche condotta in base a criteri clinici, come ad esempio la necessità di non aggravare un già marcato incremento ponderale; con entrambe le considerazioni i vantaggi delle sulfoniluree rispetto ad altre categorie di farmaci sono evidenti.

### Conclusioni

Nonostante la loro veneranda età, anzi forse grazie anche a questa e alla conseguente lunga esperienza clinica che la accompagna, le sulfoniluree rimangono una categoria di farmaci ancora valida: la loro efficacia non è certamente inferiore a quella degli altri prodotti disponibili per la cura del diabete di tipo 2, eccezion fatta ovviamente per l'insulina; il loro profilo di sicurezza è buono e spesso superiore a quello di altre categorie di ipo-oral, i vantaggi in termini di costi sono evidenti e indiscutibili. Ne consegue che esse occupano a tutt'oggi un posto di primo piano nelle indicazioni di tutte le linee-guida. Certamente il loro uso impone alcune precauzioni, in particolare una attenta valutazione del rischio ipoglicemico cui il paziente è esposto ed è probabile che in futuro la nuova categoria dei farmaci incretinomimetici, con meccanismo di azione simile ma con possibili vantaggi in termini di sicurezza, tollerabilità e preservazione della funzione betacellulare, possa progressivamente sostituirle; oggi comunque le sulfoniluree rimangono uno strumento efficace, sicuro ed economico nelle mani del diabetologo.

### BIBLIOGRAFIA

1. Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: scientific review. JAMA. 2002;287:360-72.
2. 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.
3. Bolen S, Feldman L, Vassy J, Wilson L, Yeh H, Marinopoulos

- S, Wiley C, Selvin E, Wilson R, Bass EB, Brancati FL. Systematic Review: Comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 2007;147:386-399
4. Cordera R, Cucinotta D, De Cosmo S, De Micheli A, Pontiroli A, Sesti G. Il fallimento secondario degli ipoglicemizzanti orali nel diabete mellito tipo 2: inquadramento fisiopatologico e approccio terapeutico. *Il Diabete* 20: 57-81, 2008
  5. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP et al; ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med.* 2006;355:2427-43.
  6. Al-Ozairi E, Sibal L, Home P. Counterpoint: A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT): Good for Sulfonylureas? *Diabetes Care* 2007 30:1677-1680
  7. Bodmer M, Meier C, Krähenbühl S, Jick SS, Meier CR. Metformin, sulfonylureas, or other antidiabetes drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycemia: a nested case-control analysis. *Diabetes Care* 2008;31:2086-91
  8. Goldner MG, Knatterud GL, Prout TE. Effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. Clinical implications of UGDP results *JAMA.* 1971;218:1400-10
  9. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. United Kingdom Prospective Diabetes Study 24: a 6-year, randomized, controlled trial comparing sulfonylurea, insulin, and metformin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes that could not be controlled with diet therapy. *Ann Intern Med.* 1998;128:165-75
  10. Selvin E, Bolen S, Yeh HC, Wiley C, Wilson LM, Marinopoulos SS, Feldman L, Vassy J, Wilson R, Bass EB, Brancati FL. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2008;168:2070-80
  11. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy *Diabetes Care* 2009;32:193-203
  12. AMD, SID, Diabete Italia. Standard italiani per la cura del diabete mellito. Edizioni Infomedica, Torino 2007

