

Sulfoniluree: rischio di ipoglicemie e appropriatezza prescrittiva



Antonio Nicolucci
nicolucci@negrisud.it

Dipartimento di Farmacologia Clinica e Epidemiologia, Consorzio Mario Negri Sud, Santa Maria Imbaro (CH)

Parole chiave: sulfoniluree, diabete di tipo 2, ipoglicemie, appropriatezza prescrittiva
Key words: sulphonylureas, Type 2 diabetes, hypoglycemia, appropriateness of prescribing

Il Giornale di AMD, 2011;14:85-88

Riassunto

Le sulfoniluree (SU) continuano a rappresentare un cardine della terapia del diabete di tipo 2, come attestato dalle linee guida e raccomandazioni per la pratica clinica prodotte a livello nazionale e internazionale. Grazie alla loro efficacia terapeutica e al basso costo, le SU sono fra i farmaci ipoglicemizzanti più utilizzati. L'ostacolo maggiore al loro impiego è tuttavia rappresentato dal rischio di ipoglicemie. Diversi studi hanno documentato che tale rischio è da imputare in larga misura ad un impiego non appropriato di questa classe di farmaci, spesso prescritti a categorie di pazienti con rischio di ipoglicemie particolarmente elevato. Fra i pazienti a rischio vanno segnalati i soggetti anziani, soprattutto se sono di basso livello socio-economico, se si alimentano in modo irregolare, o se presentano deficit cognitivi. Una ridotta funzionalità renale, una storia di pregressi episodi di ipoglicemia severa e la presenza di comorbidità e di politerapie rappresentano altri fattori di rischio spesso trascurati. In particolare, diverse classi di farmaci possono interferire con il metabolismo delle SU, aumentandone gli effetti ipoglicemizzanti. Una maggiore attenzione all'appropriatezza prescrittiva può senz'altro permettere di sfruttare tutte le potenzialità terapeutiche delle SU, riducendo al minimo gli effetti indesiderati.

Summary

Sulphonylureas (SUs) continue to be a cornerstone in the treatment of type 2 diabetes mellitus, as documented by existing national and international guidelines and clinical practice recommendations. Due to their blood glucose lowering effectiveness and reasonable price, SUs are still largely used worldwide. However, hypoglycemia associated with SUs therapy is the limiting factor in successful metabolic control. Several studies have documented that the risk of severe hypoglycemia is largely attributable to uncritical prescription of SUs neglecting crucial contraindications. Advanced age, particularly when associated with low socio-economic status, tendency to skip meals, or cognitive impairment represent important risk factors for SUs associated hypoglycemia. Additional important factors, often overlooked, are represented by impaired renal function, previous episodes of major hypoglycemia, multiple comorbidities and extensive co-medication. In particular, several drug classes may interfere with the metabolism of SUs and enhance their hypoglycemic effect. A greater attention to appropriateness when prescribing SUs can represent a key factor to exploit the therapeutic potential of this drug class, while minimizing its negative effects.

Introduzione

Nonostante negli ultimi anni siano state introdotte nel mercato nuove classi di farmaci per il trattamento del diabete di tipo 2 (DM2), le sulfoniluree (SU) continuano a rappresentare un cardine della terapia, come evidenziato da linee guida ed algoritmi terapeutici prodotti in Italia e nel mondo⁽¹⁻³⁾. I dati degli Annali AMD 2010 indicano ad esempio come un paziente su 5 con DM2 sia in trattamento con SU, mentre fra i soggetti in terapia con soli ipoglicemizzanti orali uno su tre è in trattamento con questa classe di farmaci, da sola o in associazione⁽⁴⁾. Alla base dell'ampio utilizzo delle SU sono sicuramente la grande efficacia nel ridurre i livelli glicemici ed il loro basso costo. Nel corso del tempo sono stati anche fugati i dubbi riguardo un possibile ruolo negativo delle SU sul rischio cardiovascolare e sull'incidenza di tumori, mentre l'unico rischio reale associato alla terapia rimane quello legato alle ipoglicemie.

Sulfoniluree e rischio cardiovascolare

I risultati del follow-up a 10 anni dello studio UKPDS hanno documentato come il controllo metabolico intensivo con SU (glibenclamide) o insulina si associava ad una riduzione significativa del 15% nell'incidenza di infarto e del 13% della mortalità totale, oltre a una riduzione del 24% delle complicanze microvascolari⁽⁵⁾. Analoghi risultati sono stati ottenuti nel follow-up a lungo termine dello studio Steno-2, che confrontava un intervento intensivo multifattoriale rispetto alla pratica corrente e nel quale la terapia antidiabetica era incentrata su una SU (gliclazide)⁽⁶⁾. Ulteriori dati derivano dallo studio ADVANCE, nel quale 11140 pazienti con diabete di tipo 2 (un terzo con pregresso evento CV maggiore) sono stati randomizzati a controllo metabolico intensivo, che mirava a raggiungere valori di HbA1c $\leq 6.5\%$ o al controllo standard⁽⁷⁾. La terapia antidiabetica nel gruppo intensivo era basata su una SU (gliclazide a rilascio modificato), alla quale poteva essere aggiunto qualsiasi altro farmaco. Dopo una mediana di follow-up di 5 anni, la terapia intensiva era associata ad una riduzione significativa del 21% delle complicanze renali,

e ad una riduzione non significativa delle complicanze macrovascolari maggiori (RR=0.94; IC 95% 0.84-1.06), della mortalità da cause cardiovascolari (RR=0.88; IC 95% 0.74-1.04) e della mortalità per tutte le cause (RR=0.93; IC 95% 0.83-1.06). Vanno nella stessa direzione i dati dello studio ADOPT, nel quale la monoterapia con gliburide si associava ad un tasso più basso di eventi cardiovascolari rispetto a rosigitazione e metformina in un follow-up di 5 anni⁽⁸⁾.

Un ulteriore dato a supporto della sicurezza delle SU deriva da un'analisi post-hoc dello studio DIGAMI-2, nel quale 1181 pazienti con diabete di tipo 2 sono stati seguiti per una mediana di 2.1 anni dopo il ricovero per infarto acuto del miocardio⁽⁹⁾. È stato valutato il rischio di morte e di infarto e ictus non fatali in base alla terapia alla dimissione. All'analisi aggiustata per livello di controllo metabolico, la mortalità non era influenzata dal tipo di trattamento (metformina: RR=0.91 [IC 95% 0.61-1.34]; SU: RR=1.08 [IC 95% 0.78-1.50]; insulina: RR=1.12 [IC 95% 0.83-1.51]). Per quanto riguarda gli eventi non fatali, il trattamento con insulina era associato ad un eccesso di rischio (RR=1.73; IC 95% 1.26-2.37), l'uso di metformina ad una riduzione del rischio (RR=0.63; IC 95% 0.42-0.95), mentre l'uso di SU era associato ad una riduzione non significativa (RR=0.81; IC 95% 0.57-1.14).

Sulfoniluree e tumori

I dati riguardanti l'associazione fra uso di SU e rischio di tumori sono sparsi e non conclusivi, in quanto derivanti da studi con piccoli numeri di eventi e/o gravati da importanti limiti metodologici⁽¹⁰⁾. Infatti, i pazienti sottoposti a diversi tipi di trattamento differiscono sistematicamente (indication bias) e non è possibile ottenere informazioni su tutti i possibili fattori di confondimento. Inoltre, l'incidenza di tumori per i pazienti trattati con SU viene abitualmente confrontata con l'incidenza registrata nei soggetti trattati con metformina. Alla luce delle evidenze sempre più numerose sull'effetto protettivo della metformina nei confronti di diversi tipi di tumore⁽¹⁰⁾, è quindi verosimile che le stime ottenute non riflettano un eccesso di rischio per i pazienti trattati con SU, ma piuttosto un rischio ridotto nei soggetti trattati con metformina. Ad esempio, dal registro dell'Health Information Network nel Regno Unito la monoterapia con SU risultava associate ad un rischio di tumori più elevato del 36% rispetto alla monoterapia con metformina (HR=1.36; 95%CI 1.1.9-1.54). Quando le SU erano somministrate assieme alla metformina, l'eccesso di rischio non era più presente (HR=1.08; 95%CI 0.96-1.21)⁽¹¹⁾. Complessivamente non esistono quindi dati solidi, soprattutto derivanti da studi randomizzati, che provino un eccesso di rischio di tumori associato all'uso di SU. Da questo punto di vista, una recente analisi congiunta degli studi ADOPT e RECORD ha mostrato tassi di incidenza di neoplasie

Tabella 1. Fattori di rischio per le ipoglicemie severe nei soggetti trattati con sulfoniluree.

Fattore di rischio	Referenza
Età avanzata	16, 19, 23
Pregresso episodio di ipoglicemia severa	19
Ridotta funzionalità renale	16, 19, 20, 23
Basso livello di scolarità	19, 20
Deficit cognitivi	16
Politerapia, soprattutto con farmaci metabolizzati dal sistema del citocromo P450	16, 23
Multiple comorbidità	16
Presenza di neuropatia periferica	19
Mancata esecuzione dell'automonitoraggio della glicemia	16, 23

molto simili per i pazienti trattati con metformina, rosigitazione o glibenclamide, sebbene lievemente inferiori con la metformina⁽¹²⁾.

Sulfoniluree e rischio di ipoglicemie

La terapia con SU aumenta il rischio di ipoglicemie. Sebbene stime precise siano difficili a causa delle differenti definizioni e delle differenti modalità di raccolta delle informazioni, si può stimare che in un arco di 12 mesi circa l'1% dei pazienti trattati con SU vada incontro ad un episodio maggiore di ipoglicemia con necessità di assistenza⁽¹³⁾. La presenza di ipoglicemie rappresenta senza dubbio un fattore di rischio importante, non solo per l'impatto sulla qualità di vita dei pazienti e i costi sanitari associati⁽¹³⁾, ma anche per il recente collegamento con un eccesso di morbilità/mortalità cardiovascolare⁽¹⁴⁾ e ad aumentato rischio di deficit cognitivo nell'anziano⁽¹⁵⁾. Molti casi di ipoglicemia associata all'uso di SU potrebbero tuttavia essere evitati ponendo maggiore attenzione ai fattori di rischio che aumentano in modo importante la probabilità di un evento, e che sono stati chiaramente identificati in diversi studi (tabella 1).

Il rischio di ipoglicemie da SU risulta particolarmente elevato nei soggetti anziani. Ad esempio, da un database tedesco sono stati esaminati tutti i casi di ipoglicemia severa verificatisi fra il 2000 e il 2009 in un'area di 200.000 abitanti⁽¹⁶⁾. Su un totale di 1419 casi di ipoglicemia severa, il 10% (141 episodi) è risultato associato a terapia con SU. L'incidenza di ipoglicemie severe è risultata molto bassa (7 casi per 100.000/anno), le persone colpite avevano un'età media di 77.5±9.4 anni e nell'80% dei casi avevano più di 70 anni. L'età avanzata si associa a cambiamenti fisiologici che possono modificare l'assorbimento, la metabolizzazione e l'eliminazione dei farmaci, richiedendo quindi particolare attenzione nel dosaggio dei farmaci⁽¹⁷⁾. Inoltre, le persone anziane possono avvertire di meno i sintomi autonomi premonitori delle ipoglicemie e tendono ad

alimentarsi poco o in maniera irregolare. All'età avanzata si associano spesso altri fattori di rischio, quali ad esempio il basso livello di istruzione⁽¹⁹⁻²¹⁾, la presenza di deficit cognitivi⁽¹⁶⁾, la minore attitudine del medico a prescrivere e del paziente ad eseguire l'automonitoraggio della glicemia^(16,21).

Un altro fattore frequentemente associato ad aumentato rischio di ipoglicemie durante trattamento con SU, ma spesso trascurato, è rappresentato dalla ridotta funzionalità renale. Nello studio tedesco già citato, il 73% dei pazienti con ipoglicemia da SU avevano una clearance della creatinina <60 ml/min⁽¹⁶⁾. Dati analoghi emergono da uno studio italiano condotto in una popolazione geriatrica: l'esame di 87 casi di ipoglicemia severa verificatisi nel corso di 8 anni ha documentato che l'età media era di 85 anni, i valori medi di HbA_{1c} erano di 5.9% e il 50% dei casi presentava insufficienza renale⁽²¹⁾.

Altri fattori associati ad aumentato rischio di ipoglicemie sono rappresentati dalle politerapie e dalle patologie concomitanti. Sempre nello studio tedesco, i pazienti con ipoglicemie severe assumevano una media di 7 farmaci oltre alle SU (l'80% assumeva più di 4 farmaci al giorno), il 53% presentava scompenso cardiaco e il 13% era affetto da neoplasia. Complessivamente, i soggetti con ipoglicemia avevano una media di 5 patologie concomitanti⁽¹⁶⁾.

Per quanto riguarda le politerapie, è importante sottolineare che le SU sono metabolizzate a livello epatico dal sistema del citocromo P450; l'assunzione contemporanea di altri farmaci metabolizzati attraverso la stessa via o che la inibiscono può quindi accrescere il rischio di ipoglicemie. Ad esempio, è stato documentato che la terapia con diversi agenti antiinfettivi (antibiotici, antimicotici) è associata ad una probabilità più elevata di ipoglicemie severe⁽²²⁾. Nello studio tedesco, il 27% dei pazienti con ipoglicemie severe era trattato con farmaci che vengono metabolizzati dallo stesso enzima (CYP2C9) responsabile della metabolizzazione delle SU (ad es. clopidogrel, diclofenac, fenitoina, fluvastatina)⁽¹⁶⁾. Altri farmaci, come ad esempio l'aspirina o l'allopurinolo, riducono l'escrezione urinaria di SU, o spiazzano le SU dal loro legame con l'albumina (aspirina, warfarin, sulfamidici, trimetoprim, fibrati)⁽¹³⁾.

Va infine ricordato che il rischio di ipoglicemie risulta particolarmente elevato nei soggetti che hanno già avuto un episodio precedente. Ad esempio, in uno studio di coorte condotto in Australia su 616 soggetti seguiti per otto anni i pazienti con un precedente episodio di ipoglicemia severa avevano un rischio circa 6 volte maggiore di presentare un nuovo episodio⁽¹⁹⁾.

Conclusioni

La disponibilità di nuove classi di farmaci che agiscono su meccanismi diversi ha ampliato le possibilità di personalizzazione della terapia sulla base delle caratteristiche fenotipiche del paziente. In questo nuovo

scenario, le SU rimangono una classe di farmaci estremamente utile, sia per la loro efficacia terapeutica, sia per il basso costo della terapia. Nei pazienti non più ben controllati con metformina alla massima dose tollerata, l'aggiunta di SU consente di riportare rapidamente i valori di HbA_{1c} entro i target prestabiliti, riducendo il rischio di inerzia terapeutica. La scelta di utilizzare le SU deve essere tuttavia guidata da un'attenta valutazione del rischio di ipoglicemie, a tutt'oggi l'unico fattore che ne limita l'utilizzo (oltre alle specifiche controindicazioni). Da questo punto di vista, va posta particolare attenzione agli anziani fragili, specie se vivono da soli, e a tutti i soggetti politrattati o con pluripatologie⁽²³⁾. In queste popolazioni, particolare cautela deve essere posta nell'utilizzo di SU di prima generazione, a più prolungato metabolismo^(24,25). Peraltro, in queste categorie di pazienti, alla luce delle evidenze più recenti, sembra comunque raccomandabile un approccio improntato alla cautela anche riguardo ai target terapeutici da fissare, riducendo quindi sostanzialmente il rischio di ipoglicemie. La prescrizione delle SU deve essere sempre accompagnata da educazione strutturata, da un adeguato impiego dell'automonitoraggio della glicemia e da un'attenta valutazione del livello culturale e delle capacità cognitive del soggetto. In conclusione, le ipoglicemie severe da SU rappresentano un evento infrequente, legato principalmente ad un loro utilizzo inappropriato in pazienti non selezionati sulla base del rischio. Un uso intelligente ed accurato di questi farmaci permette di sfruttarne tutte le potenzialità terapeutiche, riducendo al minimo gli effetti indesiderati.

BIBLIOGRAFIA

1. Associazione Medici Diabetologi-Società Italiana di Diabetologia. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010. Edizioni Infomedica.
2. Nathan DM, et al. American Diabetes Association; European Association for Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:193-203.
3. Rodbard HW, et al. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocr Pract* 2009; 15:540-559.
4. Annali AMD 2010. <http://infodiabetes.it/files/ANNA-LI2010.pdf>
5. Holman RR, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.
6. Gaede P, et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-91.
7. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
8. Kahn SE, et al. ADOPT Study Group. Glycemic durability

- of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med.* 2006;355:2427-43.
9. Mellbin LG, et al. DIGAMI 2 Investigators. The impact of glucose lowering treatment on long-term prognosis in patients with type 2 diabetes and myocardial infarction: a report from the DIGAMI 2 trial. *Eur Heart J* 2008;29:166-76.
 10. Nicolucci A. Epidemiological aspects of neoplasms in diabetes. *Acta Diabetol.* 2010;47:87-95.
 11. Currie CJ, Poole CD, Gale EA. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2009;52:1766-77.
 12. Home PD, et al. ADOPT Study Group; RECORD Steering Committee. Experience of malignancies with oral glucose-lowering drugs in the randomized controlled ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) and RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes) clinical trials. *Diabetologia.* 2010;53:1838-45.
 13. Amiel SA, et al. Hypoglycaemia in Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2008;25:245-54.
 14. Zoungas S, et al. ADVANCE Collaborative Group. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med.* 2010;363:1410-8.
 15. Whitmer RA, et al. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA.* 2009;301:1565-72.
 16. Holstein A, et al. Severe sulfonylurea-induced hypoglycemia: a problem of uncritical prescription and deficiencies of diabetes care in geriatric patients. *Expert Opin Drug Saf.* 2010;9:675-81.
 17. Chau D, Edelman SV. Clinical management of diabetes in the elderly. *Clin Diab* 2001; 19: 172-5.
 18. Sarkar U, et al. Hypoglycemia is more common among type 2 diabetes patients with limited health literacy: the Diabetes Study of Northern California (DISTANCE). *J Gen Intern Med.* 2010;25:962-8.
 19. Davis TM, et al. Determinants of severe hypoglycemia complicating type 2 diabetes: the Fremantle diabetes study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:2240-7.
 20. Miller ME, et al. ACCORD Investigators. The effects of baseline characteristics, glycaemia treatment approach, and glycated haemoglobin concentration on the risk of severe hypoglycaemia: post hoc epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ.* 2010;340:b5444.
 21. Greco D, et al. Severe hypoglycaemia leading to hospital admission in type 2 diabetic patients aged 80 years or older. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2010;118:215-9.
 22. Schelleman H, et al. Anti-infectives and the risk of severe hypoglycemia in users of glipizide or glyburide. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;88:214-22.
 23. Shorr RI, et al. Incidence and risk factors for serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas. *Arch Intern Med.* 1997;157:1681-6.
 24. Holstein A, et al. Lower incidence of severe hypoglycemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide. *Diabetes Metabolism Research Review* 2001; 17:467-473.
 25. Gangji AS, et al. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. *Diabetes Care* 30:389-394, 2007.