

## LE SULFANILUREE NELLA PRATICA CLINICA

Responsabile Editoriale  
**Vincenzo Toscano**

Mentre **tutte le principali linee guida ribadiscono con forza la scelta della metformina come farmaco di prima linea, non è mai stata raccomandata nessuna specifica classe farmacologica da aggiungere in seconda linea**, in caso di compenso glicemico non soddisfacente con la sola metformina. L'avvento dei nuovi farmaci nella terapia del diabete mellito ha dato spazio a un vivace dibattito riguardante il farmaco di seconda linea più appropriato e più in particolare sul ruolo delle sulfaniluree (SU). Recentemente il dibattito è stato affrontato anche su *Diabetes Care*, dove sono stati analizzati e puntualizzati i contro (1) e i pro (2) all'utilizzo delle SU nella pratica clinica.

I **dati contrari all'utilizzo delle SU** si basano su questi presupposti (1):

- l'**efficacia** sul compenso glicemico (riduzione di HbA1c) è **sovrapponibile** alle altre classi farmacologiche (con SU riduzione media dell'1% vs 0.8-1% con DPP-IV), ma con minori effetti collaterali (per esempio vantaggi sul peso corporeo);
- anche se il basso costo delle SU va sicuramente a loro vantaggio, bisogna anche tenere conto del costo delle eventuali **ipoglicemie**: 6 volte **più frequenti** nei pazienti trattati con SU rispetto a quelli trattati con analoghi del GLP-1 (3);
- le SU hanno una **minore durability**: nello studio ADOPT dopo circa 4 anni dall'introduzione dell'associazione metformina + SU circa il 60-70% dei pazienti presentava HbA1c compresa tra 8-9%;
- le SU determinano un **incremento ponderale di circa 3.5 kg** se utilizzate in mono-terapia, di circa 2.4 kg se in aggiunta a metformina, che si riflette in un peggioramento del compenso glico-metabolico e della qualità di vita del paziente;
- gli **eventi cardiovascolari e la mortalità sono aumentati** nei pazienti trattati con SU (specialmente con gliburide), mentre le nuove classi farmacologiche, DPP-IV e analoghi GLP-1, sembrerebbero avere effetti positivi anche sulla funzione cardiaca.

I **dati a favore dell'utilizzo di SU** si basano principalmente sulle seguenti considerazioni (2):

- Il **rischio di ipoglicemia non è poi così elevato (1:100) e non tutte le SU hanno lo stesso potere ipoglicemizzante** (gliburide vs glipizide e glimepiride). Inoltre, l'ipoglicemia è frequentemente precipitata da un peggioramento della funzionalità renale o - specialmente nei pazienti anziani - da una scarsa alimentazione;
- la relazione tra SU ed eventi cardiovascolari maggiori è basata sul meccanismo d'azione delle SU: legandosi al recettore *SUR1* presente sulle  $\beta$ -cellule pancreatiche, le SU causano la chiusura dei canali del potassio ATP-dipendenti e determinano un aumento della concentrazione intra-cellulare di calcio, con la liberazione di insulina. I canali del potassio ATP-dipendenti sono però presenti su numerose cellule (miociti, neuroni e cellule muscolari): il legame tra SU e canali del potassio nei cardio-miociti porterebbe a un peggioramento della funzionalità cardiaca, seguita da ischemia miocardica. In realtà, i numerosi studi effettuati non hanno **mai dimostrato chiaramente un'associazione tra utilizzo di SU e mortalità per eventi cardiovascolari maggiori**;
- hanno un buon **potere ipoglicemizzante con una riduzione di HbA1c di circa 1.5%**;
- hanno un **basso costo**: valutando i rapporti rischio/beneficio e costo/beneficio, l'associazione metformina + SU rappresenta il miglior trattamento (4).

### Conclusioni

L'introduzione di nuovi anti-diabetici orali ha messo in discussione il ruolo delle SU, in precedenza utilizzate comunemente nella pratica clinica.

Vi sono diversi pro e contro, che appoggiano o contrastano il loro utilizzo clinico in merito a efficacia, effetti collaterali e costo.

La presenza di diverse classi farmacologiche, caratterizzate da peculiari effetti positivi ed effetti collaterali, permette maggiore flessibilità e precisione nella "terapia individualizzata" del diabete mellito.

È probabile che le SU, nel corso del tempo, avranno uno spazio sempre più ridotto: il loro uso sarà limitato ad alcuni pazienti accuratamente selezionati e saranno da prediligere le molecole con minore emivita.



### Bibliografia

1. Genuth S. Should sulfonylureas remain an acceptable first-line add-on to metformin therapy in patients with type 2 diabetes? No, it's time to move on! *Diabetes Care* [2015, 38: 170–5](#).
2. Abrahamson MJ. Should sulfonylureas remain an acceptable first-line add-on to metformin therapy in patients with type 2 diabetes? Yes, they continue to serve us well! *Diabetes Care* [2015, 38: 166–9](#).
3. Ahren B. Avoiding hypoglycemia: a key to success for glucose-lowering therapy in type 2 diabetes. *Vasc Health Risk Manag* [2013, 9: 155–63](#).
4. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2012. *Diabetes Care* [2013, 36: 1033–46](#).
5. Farabegoli C, Vacirca A. Sulfaniluree. [Endowiki](#).