



LAS SULFONILUREAS A DEBATE EN CONTRA

Juan Carlos Pérez Marín

Servicio de Medicina Interna

Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil
de Gran Canaria

XXXII Congreso Nacional SEMI.Maspalomas.

27 de Octubre de 2011

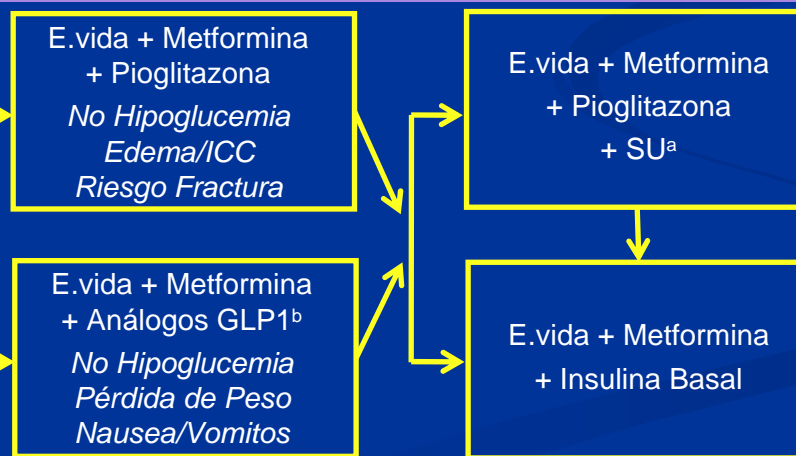
Algoritmo ADA/EASD 2008

Paso 1: Terapias Bien Validadas



Paso 2: Terapias

Efectividad y coste ?



^a Sulfonylureas other than glyburide or chlorpropamide.

^b Insufficient clinical use to be confident regarding safety.

Algoritmo NICE (Mayo 2009)

Blood-glucose-lowering therapy



Efectividad y coste ?

¹ Or individually agreed target.
² With active dose titration.
³ See the NICE clinical guideline on obesity (www.nice.org.uk/CG43).
⁴ Offer once-daily sulfonylurea if adherence is a problem.
⁵ Only continue DPP-4 inhibitor or thiazolidinedione if reduction in HbA_{1c} of at least 0.5 percentage points in 6 months.
⁶ Only continue exenatide if reduction in HbA_{1c} of at least 1 percentage point and weight loss of at least 3% of initial body weight at 6 months.

⁷ With adjustment for other ethnic groups.
⁸ Continue with metformin and sulfonylurea (and acarbose, if used), but only continue other drugs that are licensed for use with insulin. Review the use of sulfonylurea if hypoglycaemia occurs.
⁹ DPP-4 inhibitor refers to sitagliptin and vildagliptin.
¹⁰ Thiazolidinedione refers to pioglitazone and rosiglitazone.



Sulfonilureas

PROS

Bajo Coste

Alta Eficacia (?)

CONS

Hipoglucemias

Ganancia Peso

Agotamiento célula β -

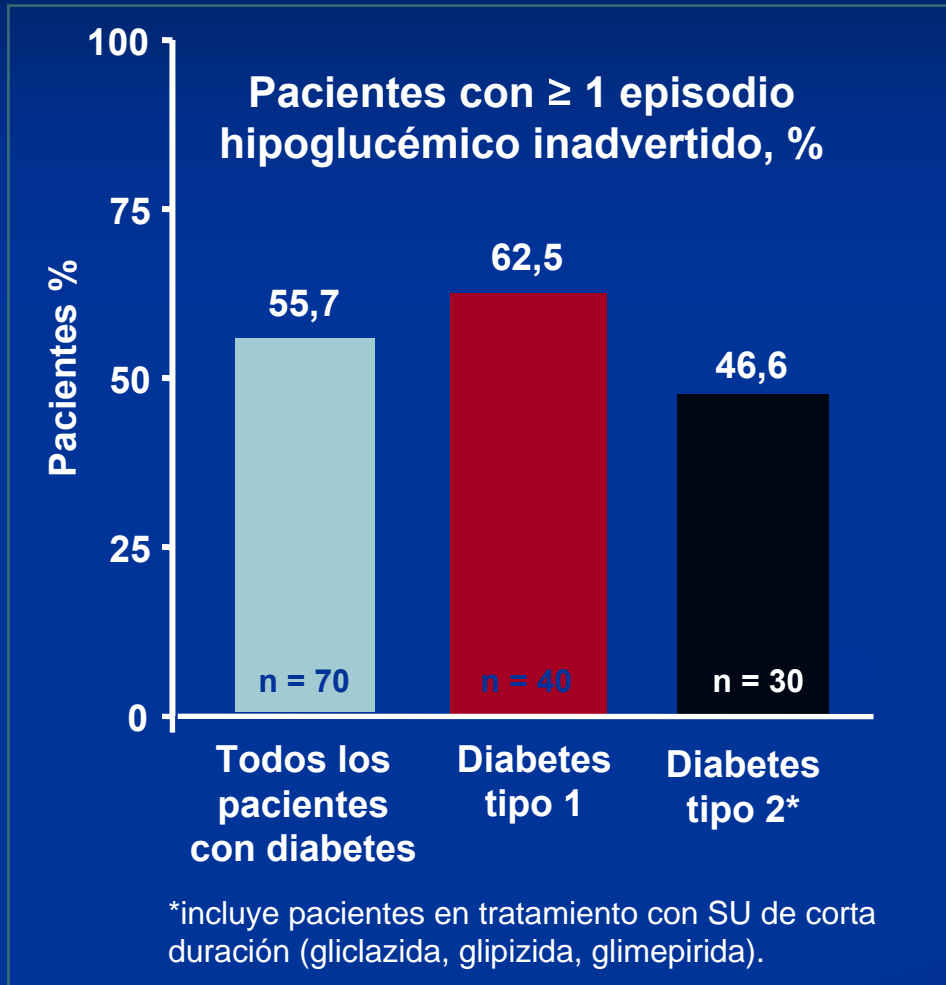
Fracaso terapéutico

Aumento del Riesgo CV

HIPOGLUCEMIAS.



El 50% de los pacientes con diabetes tienen episodios hipoglucémicos inadvertidos



- En una cohorte de pacientes con DM2, el 46,6% tenían hipoglucemias inadvertidas, identificadas al monitorizar continuamente la glucosa¹.
- De ellas, aproximadamente la mitad ocurrieron por la noche.
- Otros investigadores han comunicado resultados similares^{2,3}.

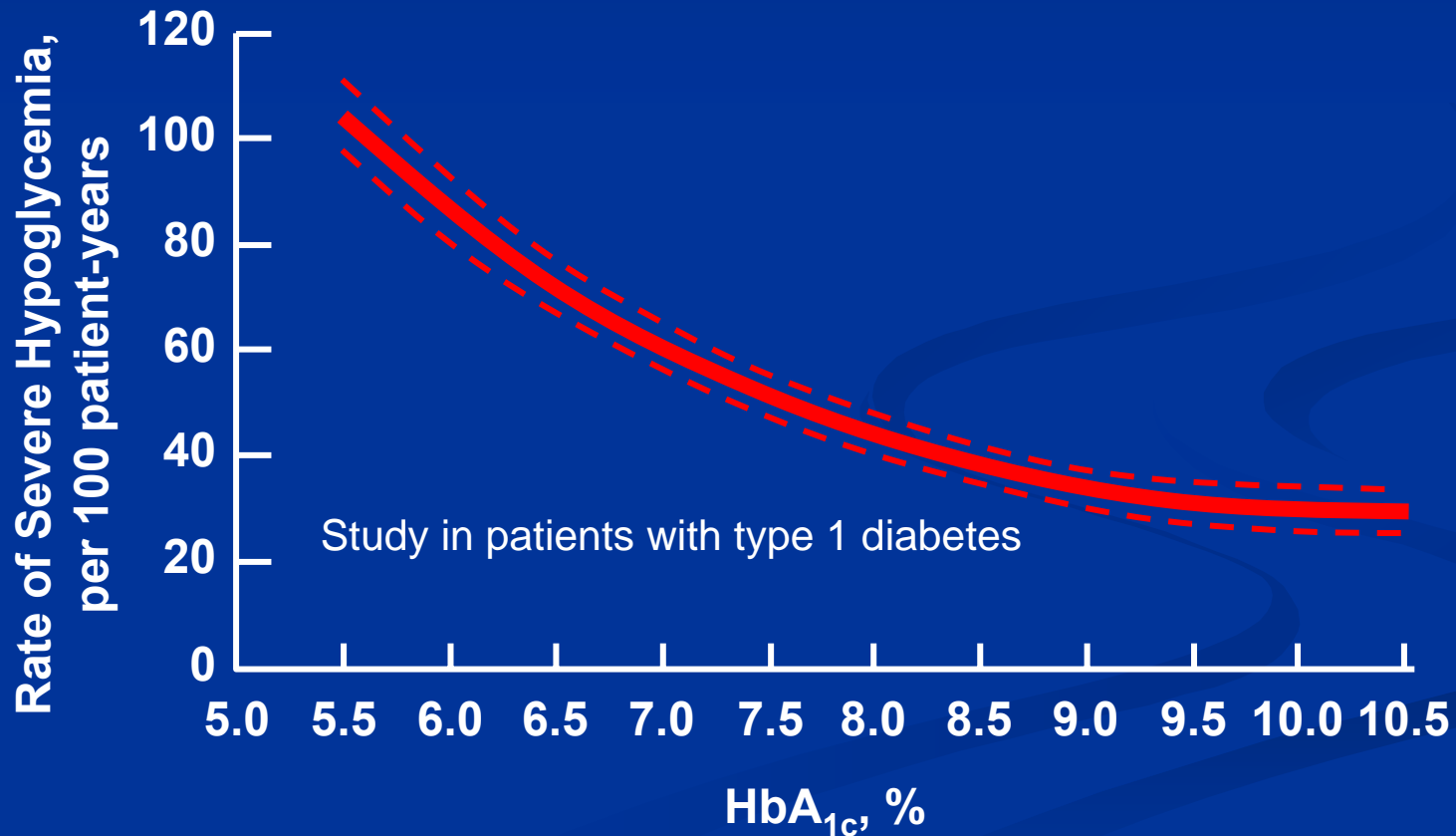
1. Chico A, et al. Diabetes Care. 2003; 26(4): 1153-1157.

2. Weber KK, et al. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2007; 115(8): 491-494.

3. Zick R, et al. Diab Technol Ther. 2007; 9(6): 483-492.

El número de hipoglucemias severas se incrementa cuando disminuye el nivel de HbA1C en pacientes con diabetes

- Major barrier to intensive diabetes management



Hypoglycaemia in Type 2 diabetes

S. A. Amiel, T. Dixon*, R. Mann† and K. Jameson‡

Kings College London School of Medicine, London, *JB Medical Ltd, Sudbury, †School of Health and Related Research, University of Sheffield, Sheffield and ‡Outcomes Research, Merck Sharp & Dohme Ltd, Hoddesdon, UK

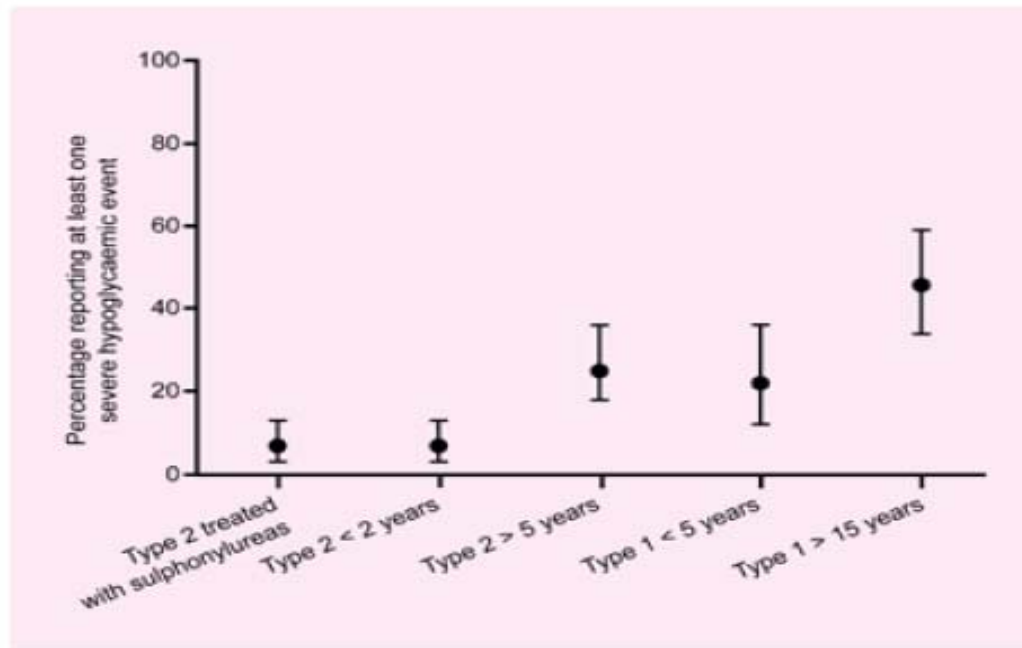


FIGURE 2 Proportion of patients with Type 2 and Type 1 diabetes of differing durations and receiving different regimens experiencing at least one severe hypoglycaemic attack during 9–12 months' follow-up. All patients were receiving insulin except the group treated with sulphonylurea [35]. Reproduced from [35] with kind permission of Springer Science and Business Media.

Severe Hypoglycemia and Risks of Vascular Events and Death

Sophia Zoungas, M.D., Ph.D., Anushka Patel, M.D., Ph.D., John Chalmers, M.D., Ph.D., Bastiaan E. de Galan, M.D., Ph.D., Qiang Li, M.Biostat., Laurent Billot, M.Sc., Mark Woodward, Ph.D., Toshiharu Ninomiya, M.D., Ph.D., Bruce Neal, M.D., Ph.D., Stephen MacMahon, D.Sc., Ph.D., Diederick E. Grobbee, M.D., Ph.D., Andre Pascal Kengne, M.D., Ph.D., Michel Marre, M.D., Ph.D., and Simon Heller, M.D., for the ADVANCE Collaborative Group

Table 3. Hazard Ratios for Incident Vascular Outcomes and Death among Patients Who Had Severe Hypoglycemia as Compared with Those Who Did Not.*

Clinical Outcome and Interval after Hypoglycemia	No. of Events	Hazard Ratio Adjusted for Treatment Assignment (95% CI)	P Value	Hazard Ratio Adjusted for Multiple Covariates (95% CI)†	P Value
Macrovascular events	1147	4.05 (2.86–5.74)	<0.001	3.45 (2.34–5.08)	<0.001
3 mo		3.27 (1.22–8.73)	0.02	3.55 (1.32–9.54)	0.01
6 mo		2.61 (1.17–5.83)	0.02	2.75 (1.22–6.19)	0.01
Microvascular events	113			2.07 (1.32–3.26)	<0.001
3 mo		N Engl J Med 2010;363:1410-8.		1.96 (0.63–6.17)	0.24
6 mo		3.24 (1.62–6.50)	<0.001	2.41 (1.07–5.43)	0.03
Death from any cause	1031	4.86 (3.60–6.57)	<0.001	3.30 (2.31–4.72)	<0.001
3 mo		10.4 (6.02–18.00)	<0.001	5.86 (2.97–11.60)	<0.001
6 mo		7.28 (4.50–11.80)	<0.001	4.28 (2.36–7.75)	<0.001
Death from cardiovascular cause	542	4.87 (3.17–7.49)	<0.001	3.78 (2.34–6.11)	<0.001
3 mo		6.25 (2.34–6.70)	<0.001	5.35 (1.94–14.80)	<0.01
6 mo		4.20 (1.74–10.10)	<0.01	3.57 (1.43–8.90)	0.01
Death from noncardiovascular cause	489	4.82 (3.16–7.35)	<0.001	2.86 (1.67–4.90)	<0.001
3 mo		14.20 (7.35–27.60)	<0.001	6.19 (2.47–15.50)	<0.001
6 mo		10.30 (5.78–18.20)	<0.001	4.95 (2.26–10.80)	<0.001

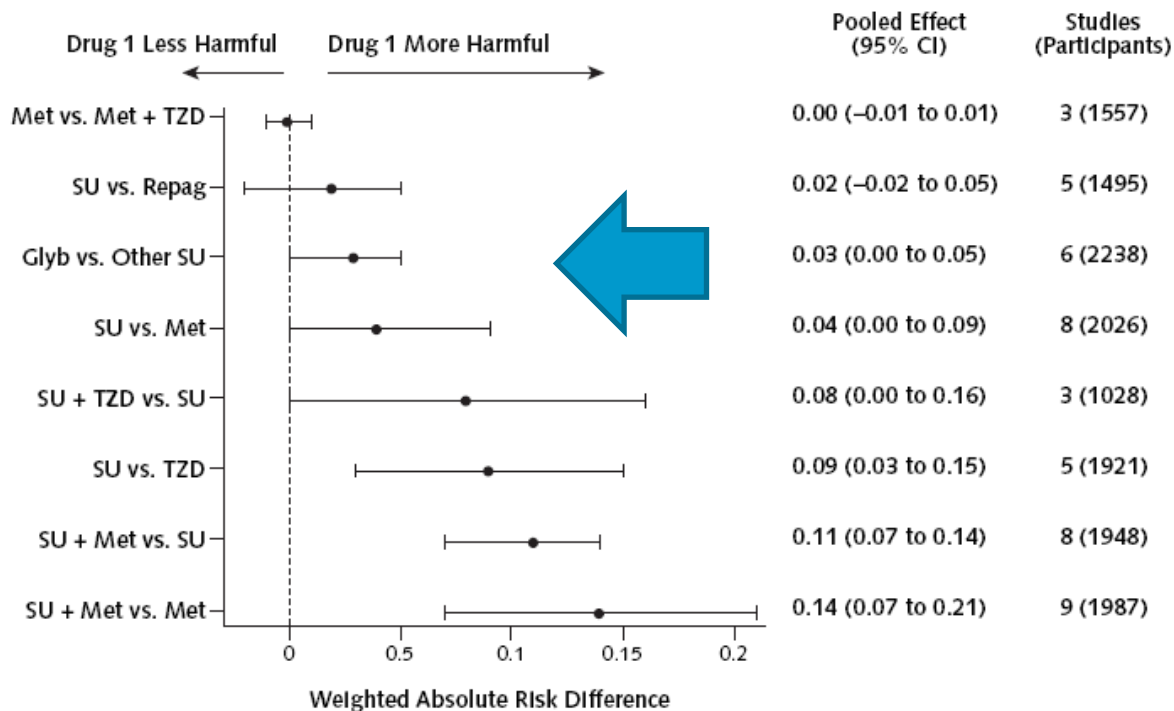
* Severe hypoglycemia was defined as a blood glucose level of less than 2.8 mmol per liter (<50 mg per deciliter), with transient dysfunction of the central nervous system, without other apparent cause, during which the patient was unable to administer treatment (requiring help from another person).

† Covariates included sex, duration of diabetes, treatment assignment, presence or absence of a history of macrovascular disease, presence or absence of a history of microvascular disease, and smoking status at baseline. Time-dependent covariates during follow-up included age; level of glycosylated hemoglobin; body-mass index; creatinine level; ratio of urinary albumin to creatinine; systolic blood pressure; use or non-use of sulfonylurea, metformin, thiazolidinedione, insulin, or any other diabetes drug; and use or nonuse of ...

Systematic Review: Comparative Effectiveness and Safety of Oral Medications for Type 2 Diabetes Mellitus

Shari Bolen, MD, MPH; Leonard Feldman, MD; Jason Vassy, MD, MPH; Lisa Wilson, BS, ScM; Hsin-Chieh Yeh, PhD; Spyridon Marinopoulos, MD, MBA; Crystal Wiley, MD, MPH; Elizabeth Selvin, PhD; Renee Wilson, MS; Eric B. Bass, MD, MPH; and Frederick L. Brancati, MD, MHS

Figure 3. Pooled hypoglycemia results for randomized trials, by drug comparison.



Error bars represent 95% CIs. Glyb = glyburide; Met = metformin; Repag = repaglinide; SU = sulfonylurea; TZD = thiazolidinedione.

ORIGINAL INVESTIGATION

Open Access

Antidiabetic pharmacotherapy and anamnestic hypoglycemia in a large cohort of type 2 diabetic patients - an analysis of the DiaRegis registry

Diethelm Tschöpe^{1*}, Peter Bramlage², Christiane Binz³, Michael Krekler³, Tanja Plate⁴, Evelin Deeg⁵ and Anselm K Gitt⁵

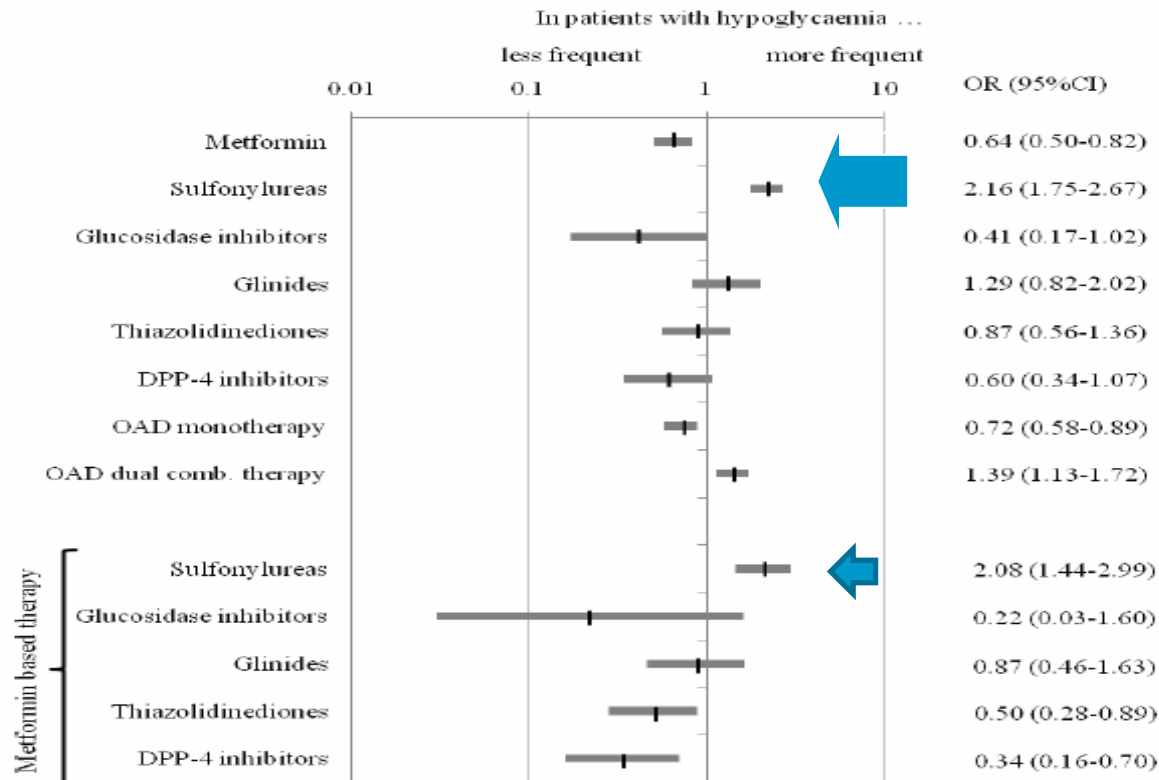


Figure 1 Antidiabetic pharmacotherapy at baseline overall (upper panel) and metformin based dual combination therapy in patients with and without hypoglycaemia in the past 12 months (lower panel). OAD, oral antidiabetic therapy; DPP-4, dipeptidyl peptidase-4; OR, odds ratio; CI, confidence interval.

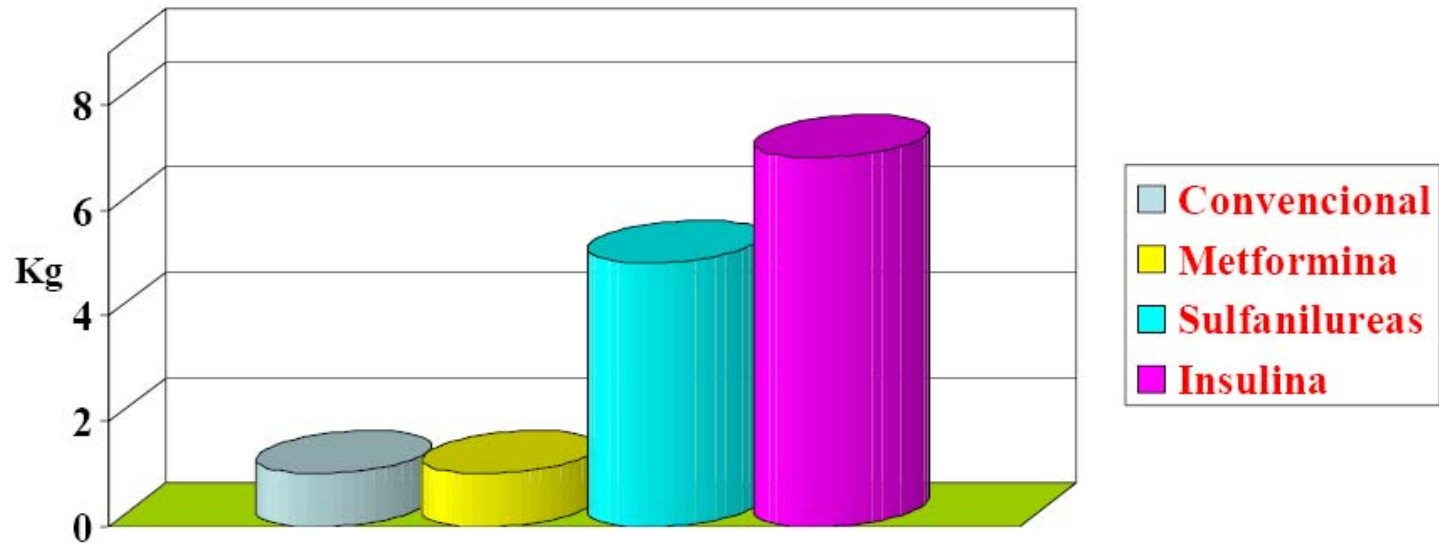
HIPOGLUCEMIAS POR SULFONILUREAS. FACTORES DE RIESGO

- EDAD AVANZADA
- AYUNO
- EJERCICIO
- ALCOHOL
- INTERACCIONES (POLIMEDICADOS)
- COMORBILIDAD.
 - INSUFICIENCIA RENAL O HEPATICA
- INICIO DE TRATAMIENTO
- EMPLEO DE DOSIS MAXIMAS
- TERAPIA ANTIDIABETICA COMBINADA

AUMENTO DE PESO



Incremento de peso con sulfonilureas



*seguimiento 9 años

UKPDS (1998)

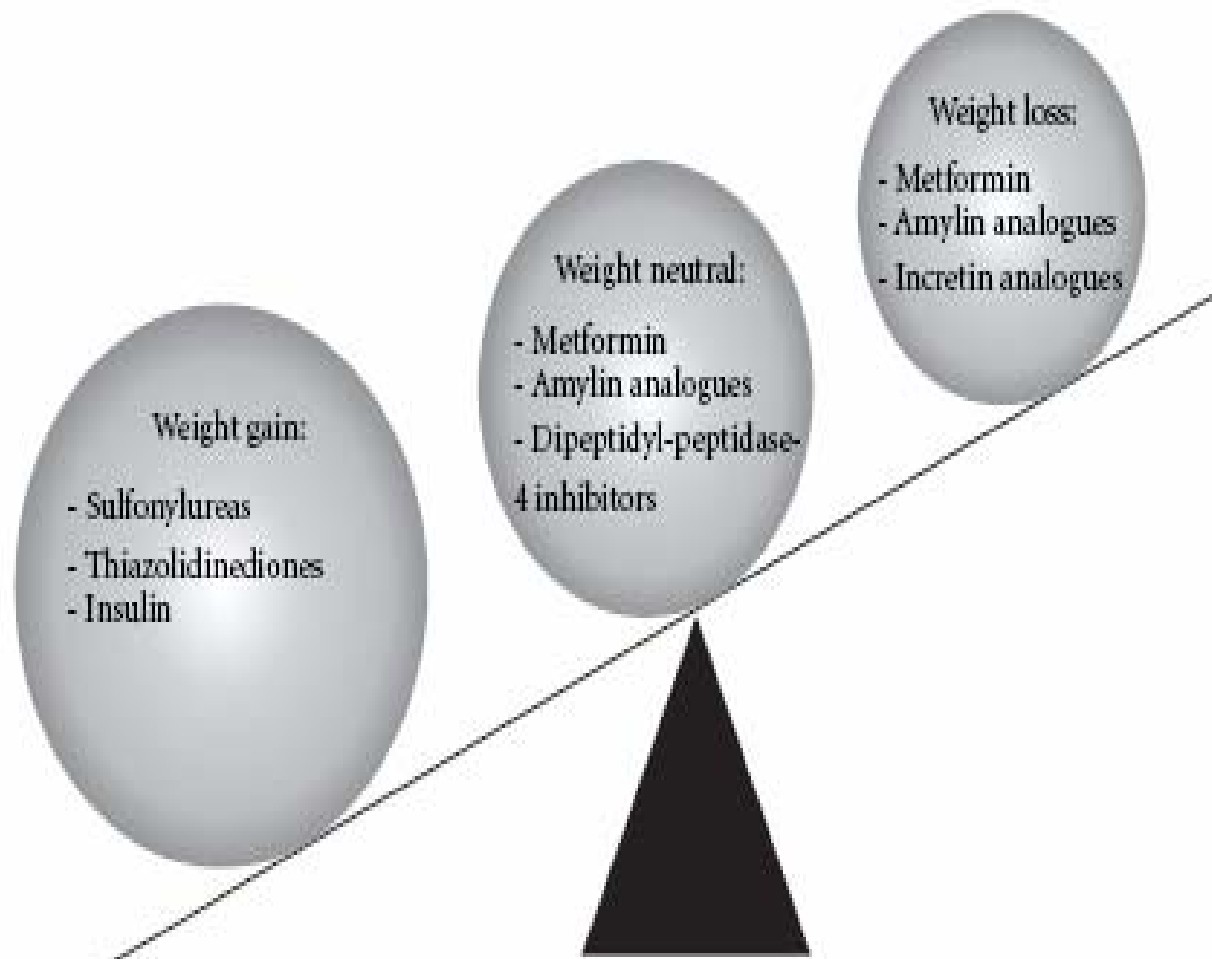
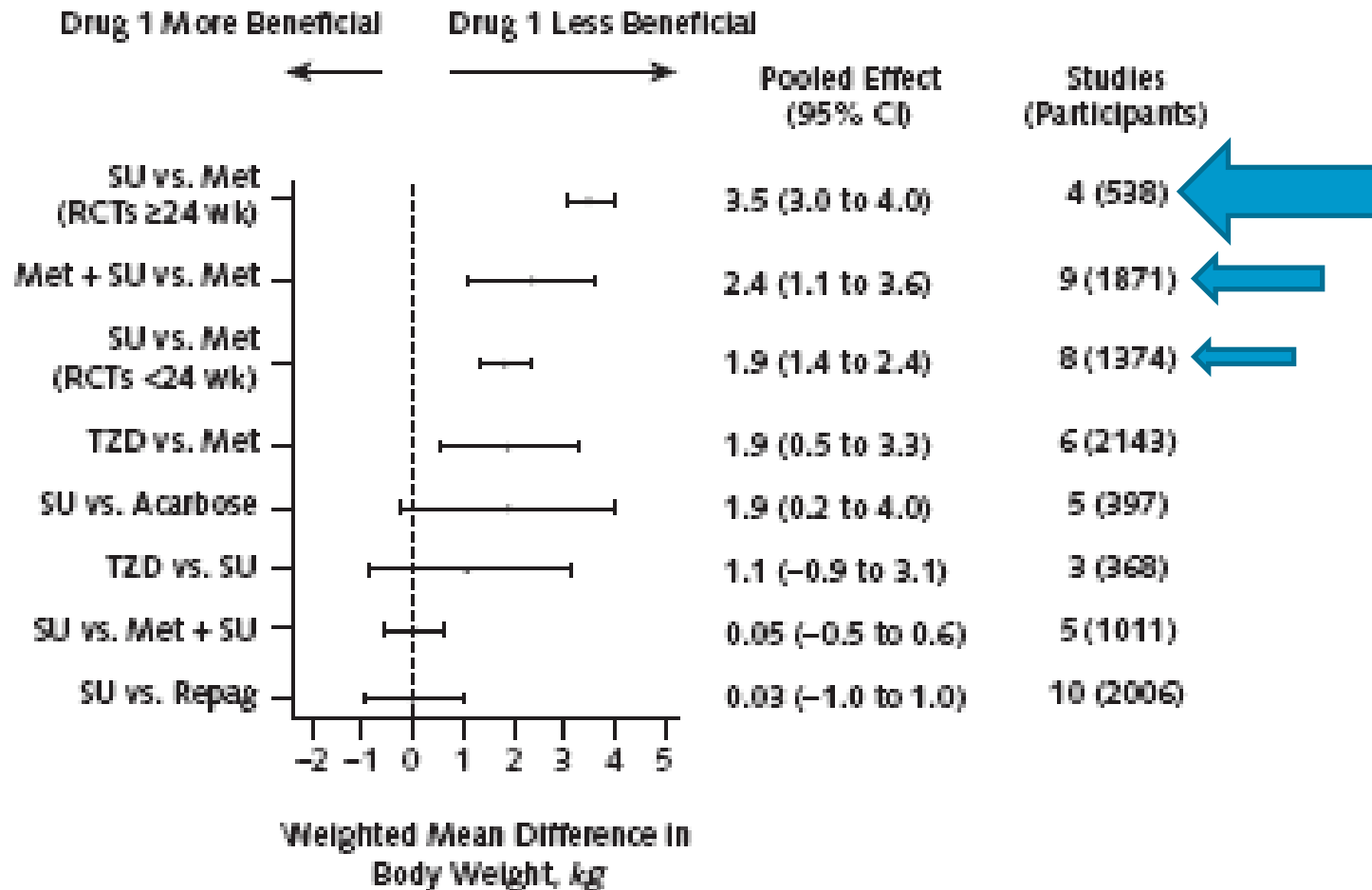


FIGURE 1: Effects of various antidiabetes agents on body weight.

Systematic Review: Comparative Effectiveness and Safety of Oral Medications for Type 2 Diabetes Mellitus

Shari Bolen, MD, MPH; Leonard Feldman, MD; Jason Vassy, MD, MPH; Lisa Wilson, BS, ScM; Hsin-Chieh Yeh, PhD; Spyridon Marinopoulos, MD, MBA; Crystal Wiley, MD, MPH; Elizabeth Selvin, PhD; Renee Wilson, MS; Eric B. Bass, MD, MPH; and Frederick L. Brancati, MD, MHS



Effect of Noninsulin Antidiabetic Drugs Added to Metformin Therapy on Glycemic Control, Weight Gain, and Hypoglycemia in Type 2 Diabetes

Table 2. Results of Traditional Meta-analysis Comparing Noninsulin Antidiabetic Drugs With Placebo on Change in HbA_{1c}, HbA_{1c} Goal Achieved, Change in Body Weight, and Overall Hypoglycemia

Group vs Placebo	% Change in HbA _{1c}		HbA _{1c} Goal Achieved		Change in Body Weight, kg		Overall Hypoglycemia	
	No. of Trials	WMD (95%CI)	No. of Trials	RR (95%CI)	No. of Trials	WMD (95%CI)	No. of Trials	RR (95%CI)
All drugs	20	-0.79 (-0.90 to -0.68) ^a	10	2.56 (1.99 to 3.28) ^b	12	0.14 (-1.37 to 1.65) ^a	19	1.43 (0.89 to 2.30)
Sulfonylureas	3	-0.79 (-1.15 to -0.43) ^a	1	3.38 (2.02 to 5.83)	2	1.99 (0.86 to 3.12)	3	2.63 (0.76 to 9.13) ^a
Glinides	2	-0.71 (-1.24 to -0.18)	1	3.20 (1.47 to 7.58)	2	0.91 (0.35 to 1.46)	2	7.92 (1.45 to 43.21)
Thiazolidinediones	3	-1.00 (-1.62 to -0.38) ^b	1	1.69 (1.24 to 2.33)	1	2.30 (1.70 to 2.90)	2	2.04 (0.50 to 8.23)
AGIs	2	-0.65 (-1.11 to -0.19)	0	NA	1	-1.80 (-2.83 to -0.77)	2	0.60 (0.08 to 4.55)
DPP-4 inhibitors	8	-0.79 (-0.94 to -0.63) ^b	6	2.44 (1.78 to 3.33) ^b	4	-0.09 (-0.47 to 0.30) ^b	8	0.67 (0.30 to 1.50)
GLP-1 analogs	2	-0.99 (-1.19 to -0.78)	1	3.96 (2.37 to 6.79)	2	-1.76 (-2.90 to -0.62)	2	0.94 (0.42 to 2.12)

Abbreviations: AGIs, α -glucosidase inhibitors; CI, confidence interval; DPP-4, dipeptidyl peptidase-4; GLP-1, glucagon-like peptide-1; HbA_{1c}, glycated hemoglobin A_{1c}; NA, not applicable; RR, relative risk; WMD, weighted mean difference.

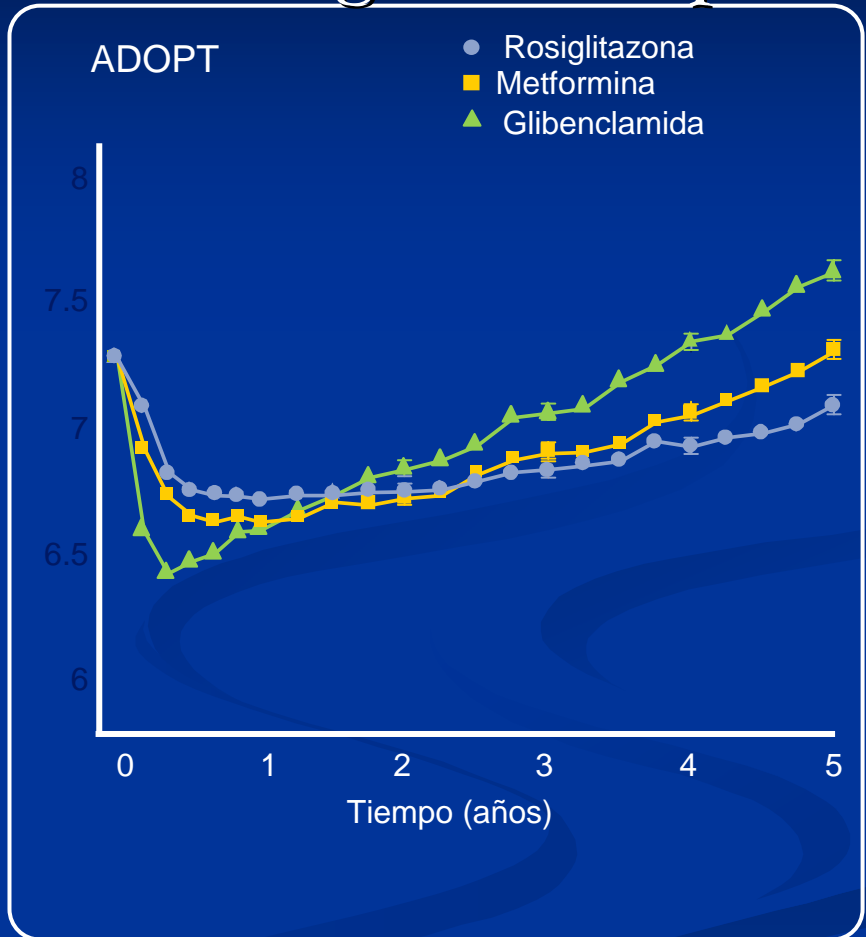
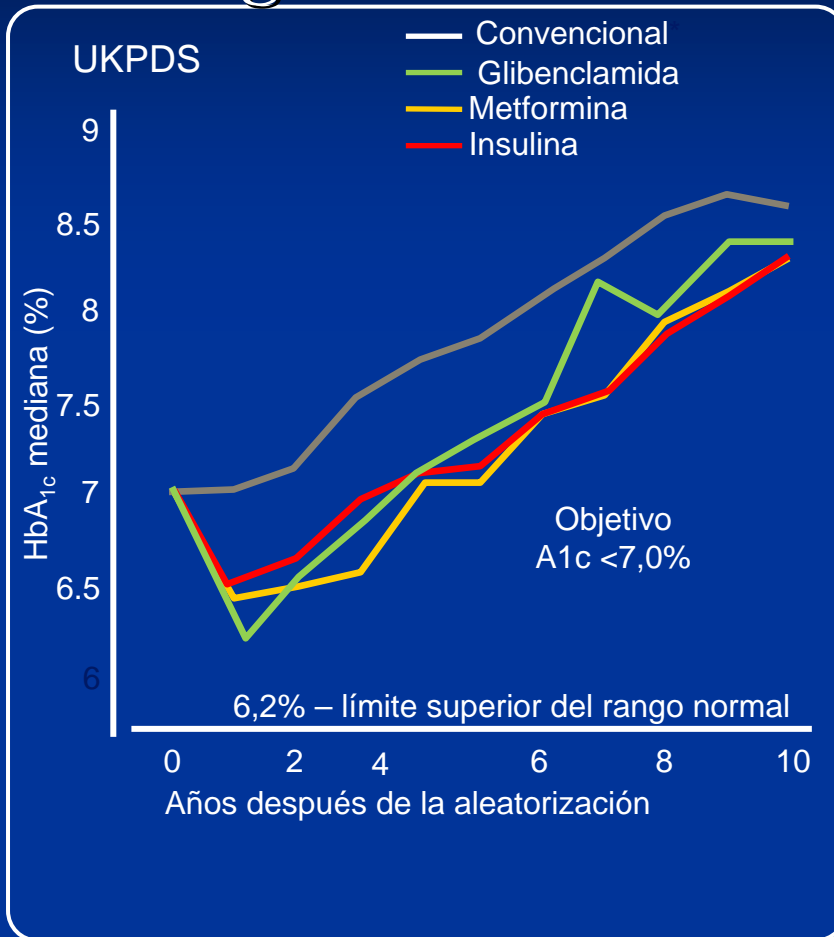
^a $P \geq 75\%$.

^b $P = 50\% - 75\%$.

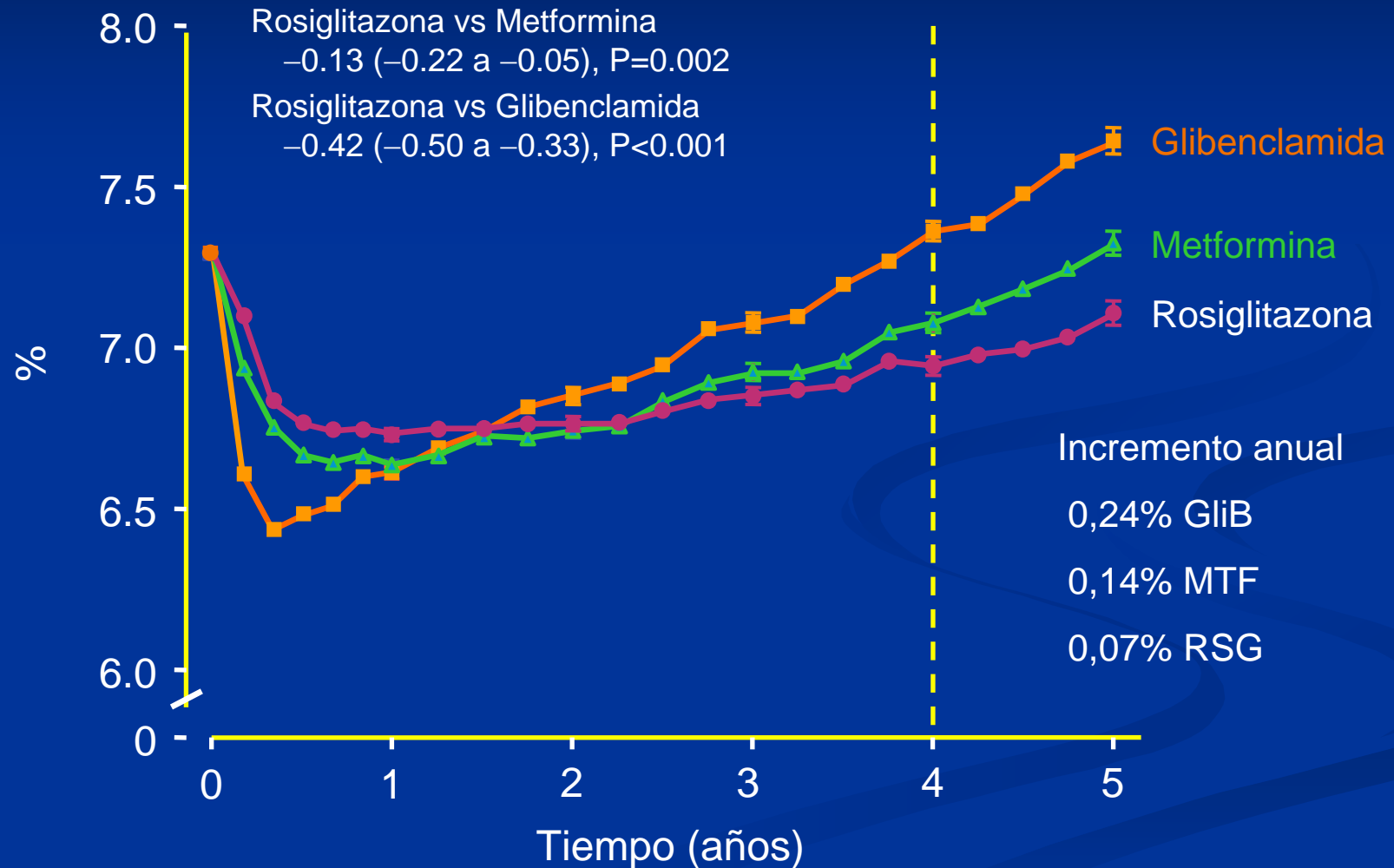
A panoramic view of a mountain range with a river valley, overlaid with the text "PRESERVAR CÉLULA B". The scene shows a wide valley with a winding river, surrounded by rugged mountains under a blue sky with scattered white clouds. The foreground features rocky terrain and a steep cliffside.

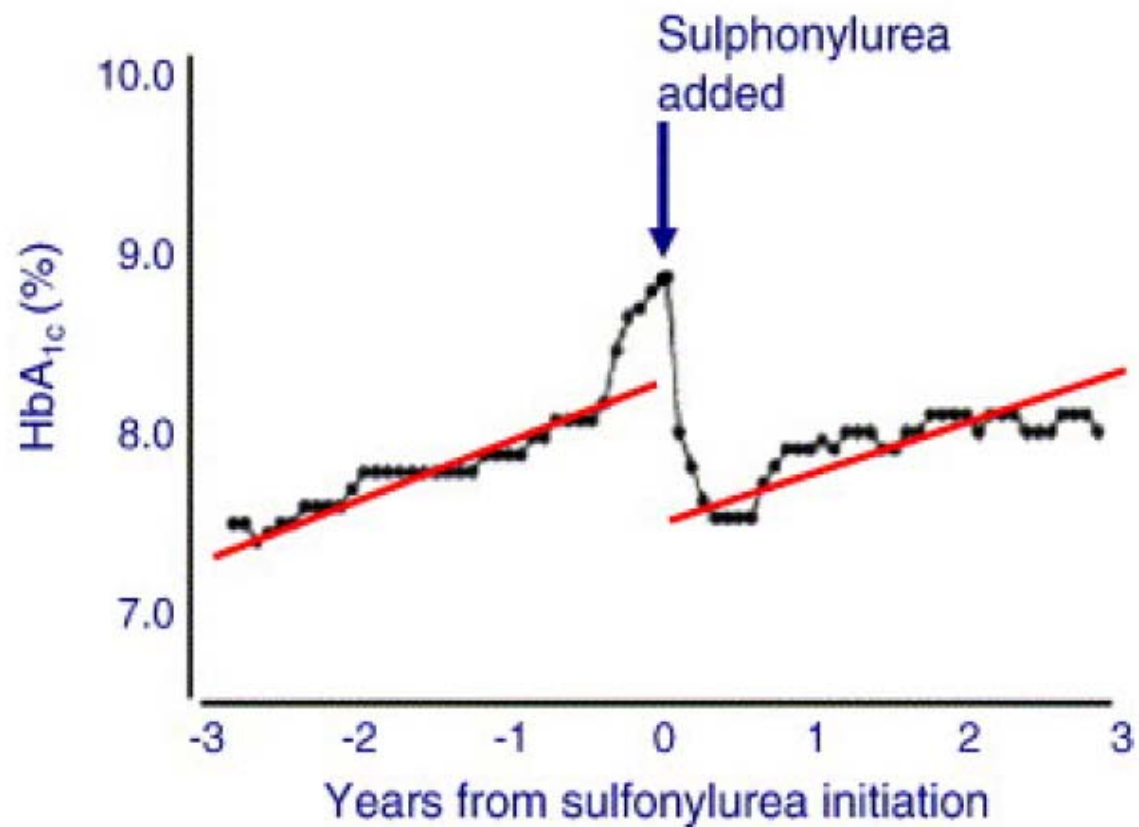
PRESERVAR CÉLULA B

Independientemente del tratamiento, el control glucémico se deteriora a lo largo del tiempo



HbA_{1c} a lo largo del tiempo





Fracaso terapéutico de las sulfanilureas añadidas a metformina

UKPDS (1998) Holman R R. Metabolism 2006; 55 (supl.1): S2

Primary modulators:

- Hyperglycemia
- Dyslipidemia
- Leptin
- Cytokines

Secondary modulators:

- Autoimmunity
- Drugs
(e.g. sulfonilureas, GLP1,
insulin, aspirin,
thiazolidinediones)

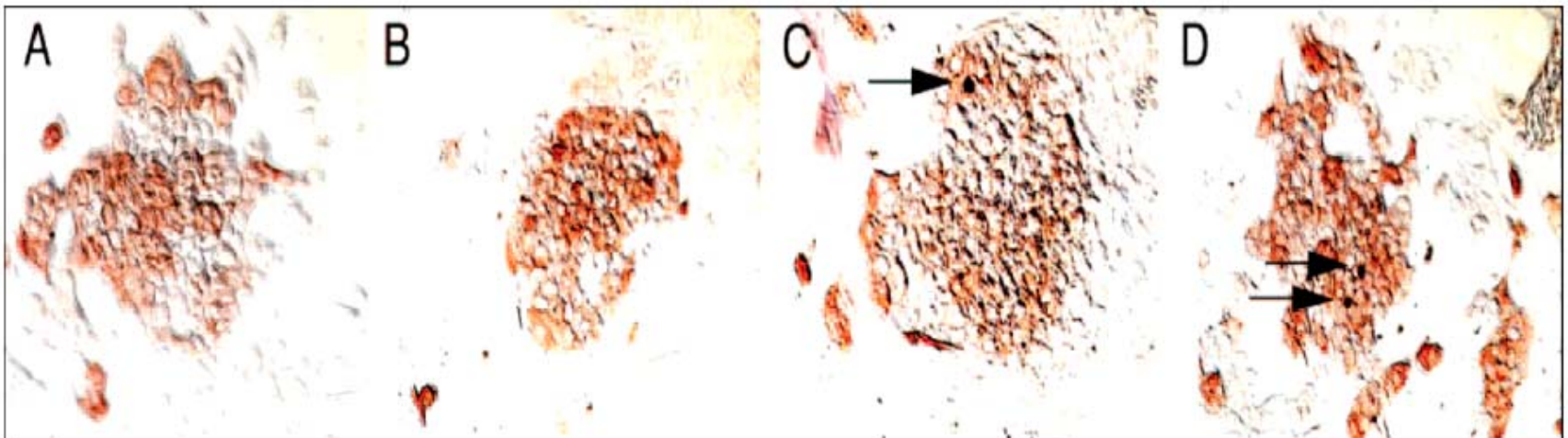
Local factors:

- Predetermined amount of β -cell mass
- Sensitivity to proapoptotic signals
- Regeneration potential of β -cells
- Islet-derived cytokines
(e.g. IL-1 β , IL-1Ra, IL-6, TNF α)
- Signaling molecules (e.g. Fas, Flip,
IRS-2, NF- κ B, ER stress, mitochondrial
dysfunction, oxidative stress)
- Amyloid (84)

Factores condicionantes de la masa celular beta.

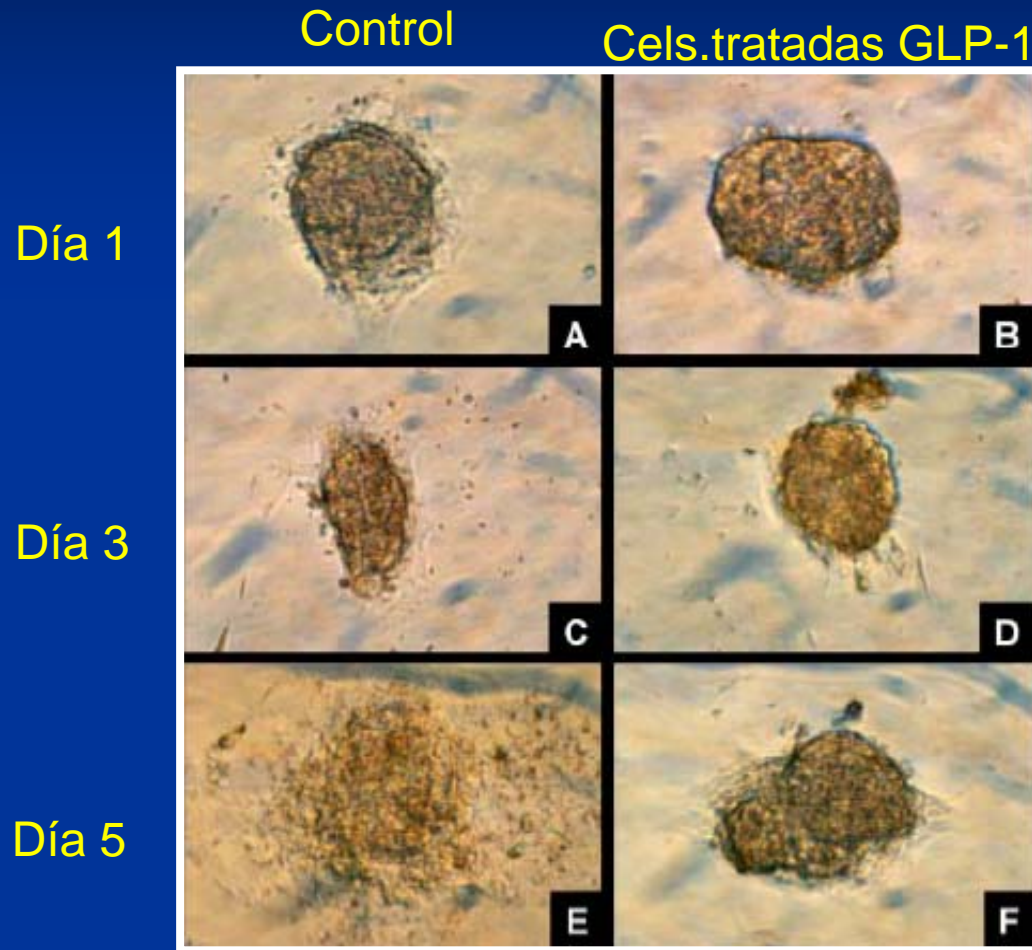
**Donath MY et al. Diabetes 2003; 54
(suppl.2): S108**

Apoptosis de células beta inducida por sulfonilureas en cultivo de islotes humanos



Efectos de repaglinida (B), nateglinida (C) y glibenclamida (D) en islotes humanos, valorado por fragmentación de DNA de célula beta, determinada por doble tinción con TUNEL (fosfatasa alcalina) y anticuerpos antiinsulina (peroxidasa)

El GLP-1 preservó la morfología de las células de los islotes humanos



Islets treated with GLP-1 are able to maintain their integrity for a longer period of time.
Farilla L et al. *Endocrinology*. 2003;144(12):5149–5158.

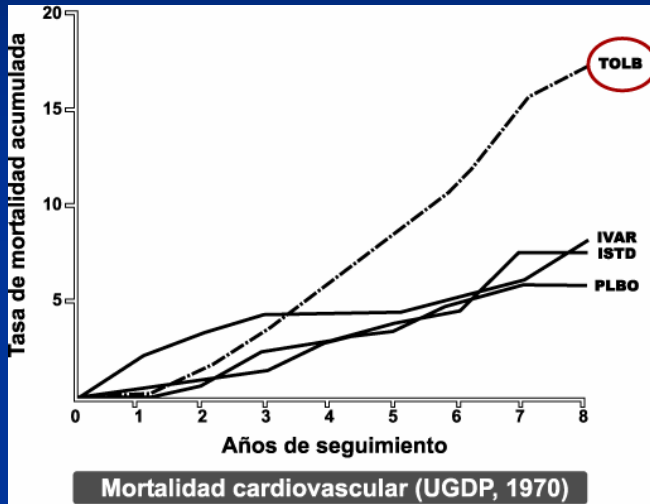
RIESGO VASCULAR



Sulfonilureas y riesgo cardiovascular (CV)

Hipoglucemias, especificidad para los canales K_{ATP} , otros...

¿2011?



Metanálisis, epidemiológicos, retrospectivos

ACCORD, ADVANCE, VADT



UGDP

UKPDS

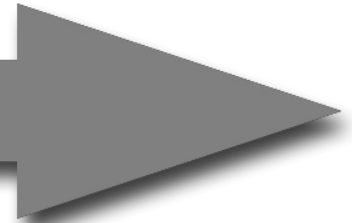
1942

1970

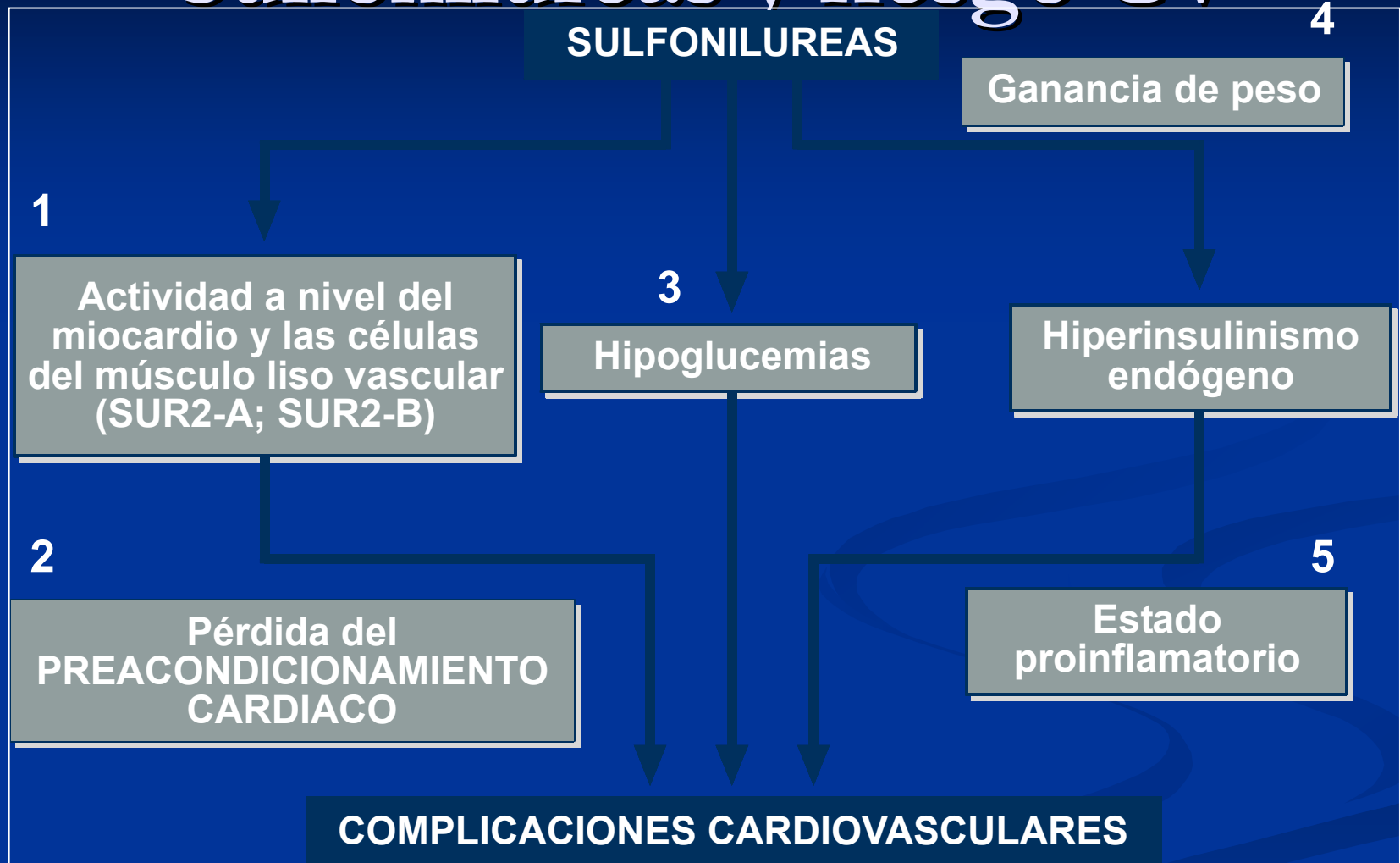
1997

2008

1970-2011



Sulfonilureas y riesgo CV



1. de Azevedo MJ, et al. Journal of Diabetes and Its Complications. 2003; 17: 11-15.

2. Lee TM and Chou TF. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88: 531-537.

3. Landstedt-Hallin L, et al. J Intern Med. 1999; 246: 299-307; Cryer PE. J Clin Invest. 2007; 117(4): 868-870.

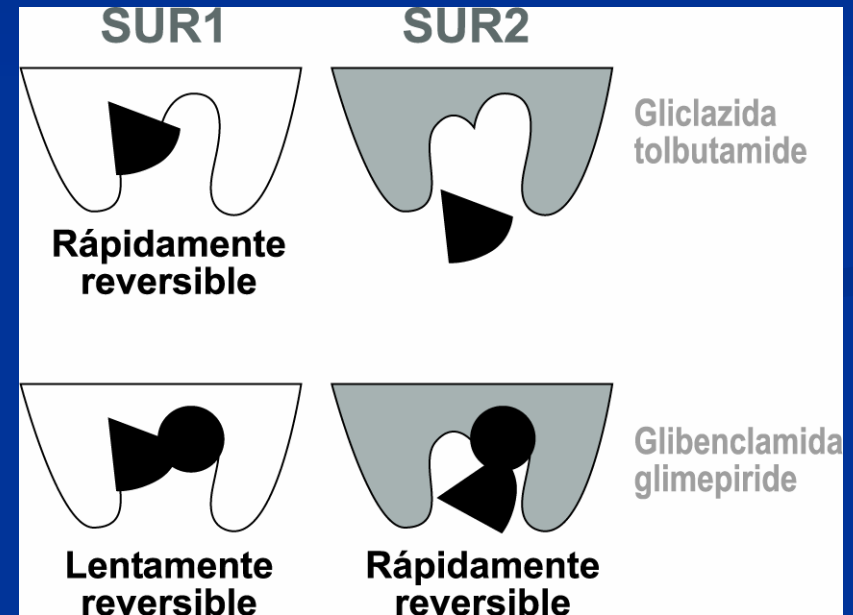
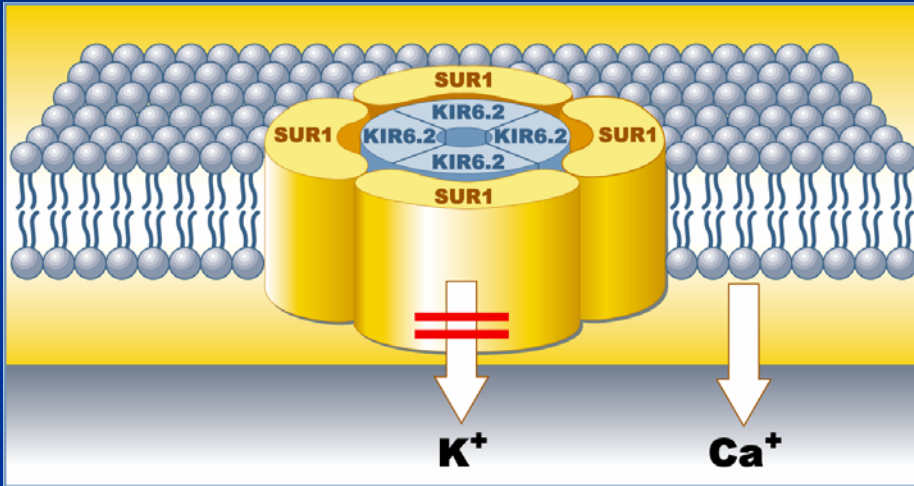
4. Bolen S, et al. Ann Intern Med. 2007; 147: 386-399.

5. Wegner M, et al. Cytokine. 2008; 42: 312-316; Nordt TK, et al. Circulation. 1995; 91: 764-770

Sulfonilureas y riesgo CV

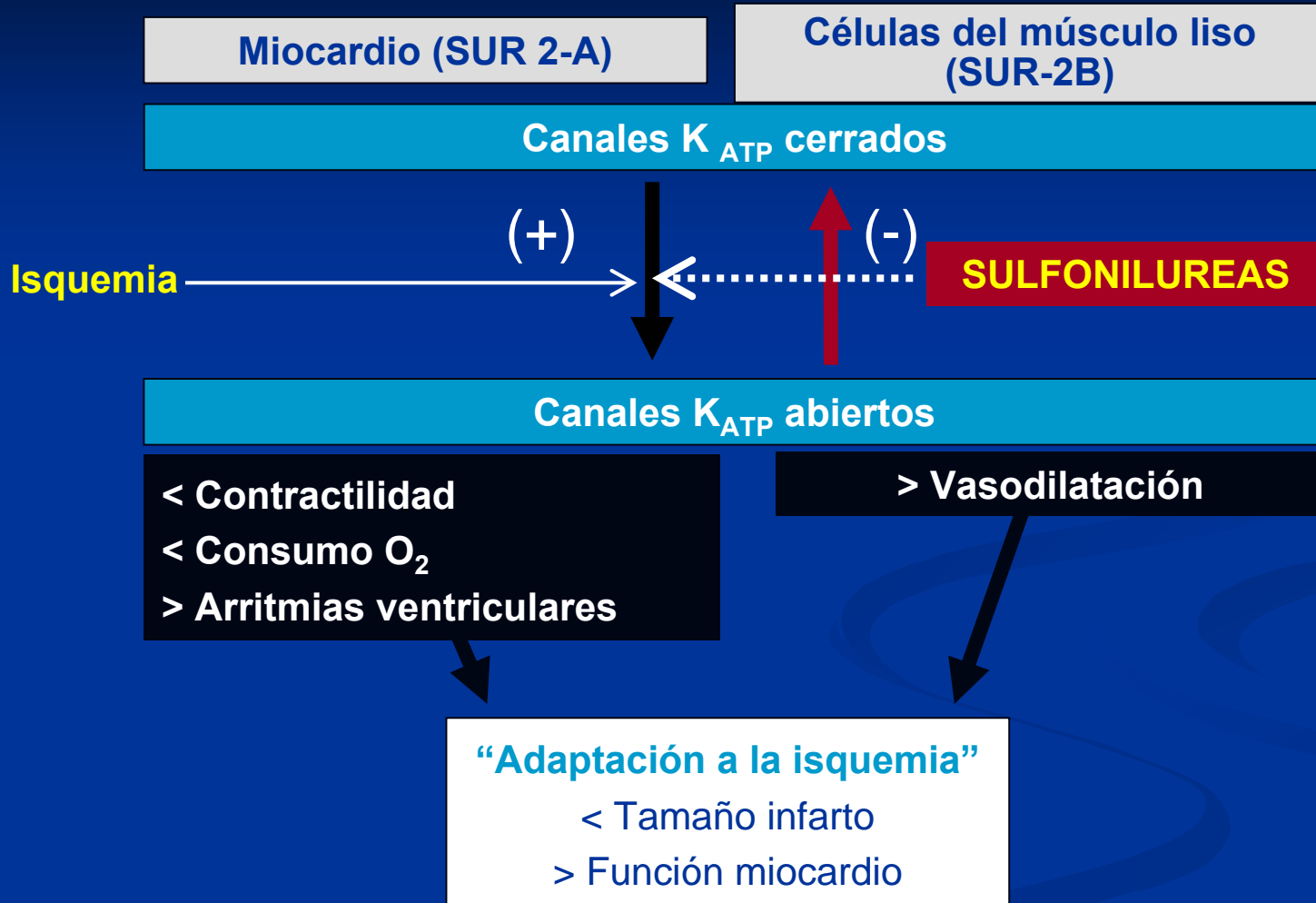
- **Acción directa sobre receptores miocárdicos y vasculares.**
- **Acción indirecta:** proinsulina, inflamación, hipoglucemias, aumento de peso.
- **Estudios epidemiológicos, metanálisis y de intervención.**

Receptor de sulfonilureas



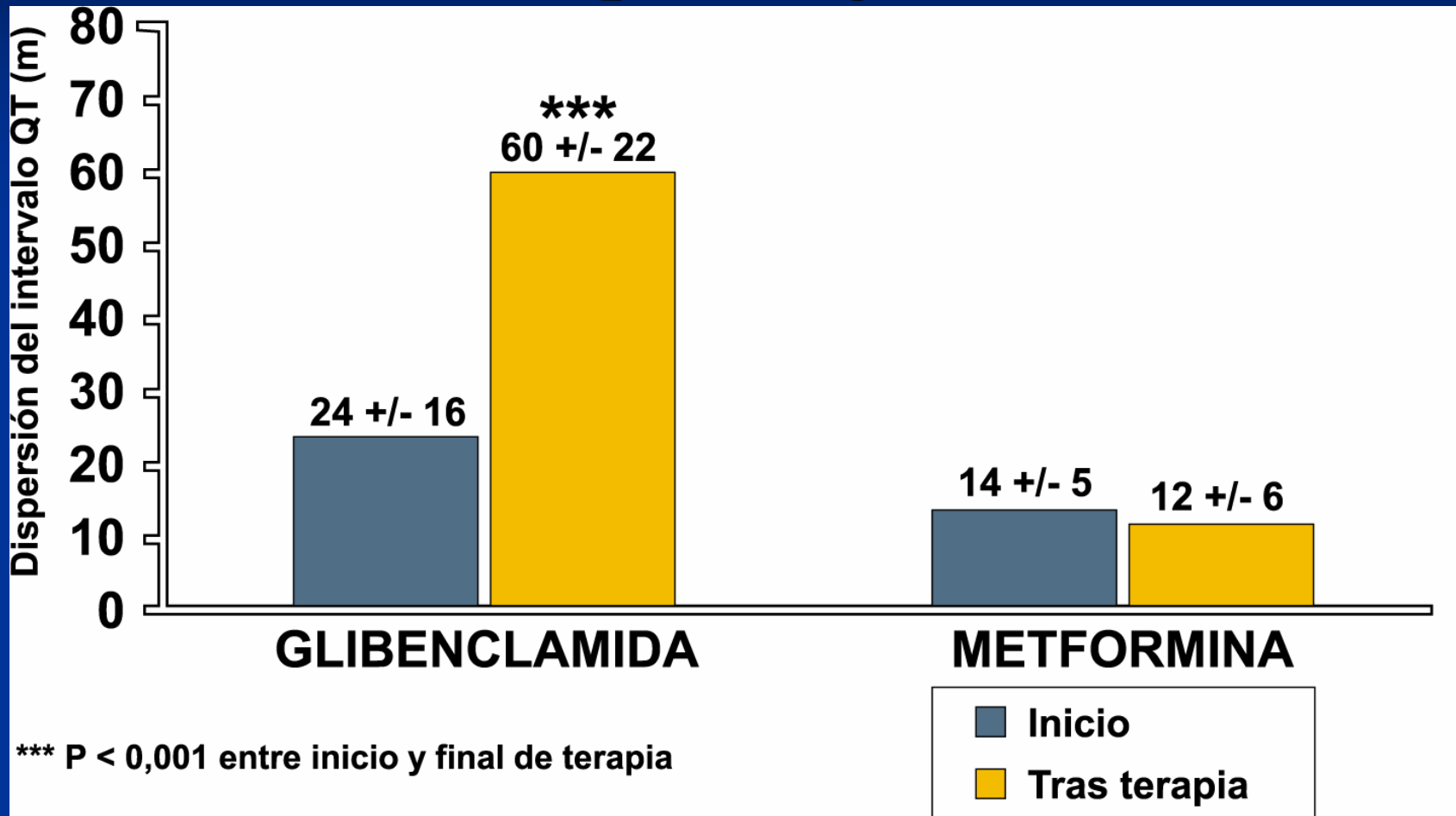
Subunidad	Tipo
Kir6.2/SUR1	Célula beta pancreática
Kir6.2/SUR2A	Cardiomiocito
Kir6.2/SUR12B	Músculo liso
Kir6.1/SUR2B	Músculo liso vascular

Canales K_{ATP}



Precondicionamiento isquémico o ¿adaptación a la isquemia?

Corazón: glibenclamida (inhibidor de K_{ATP}) lleva a una prolongación del QTc

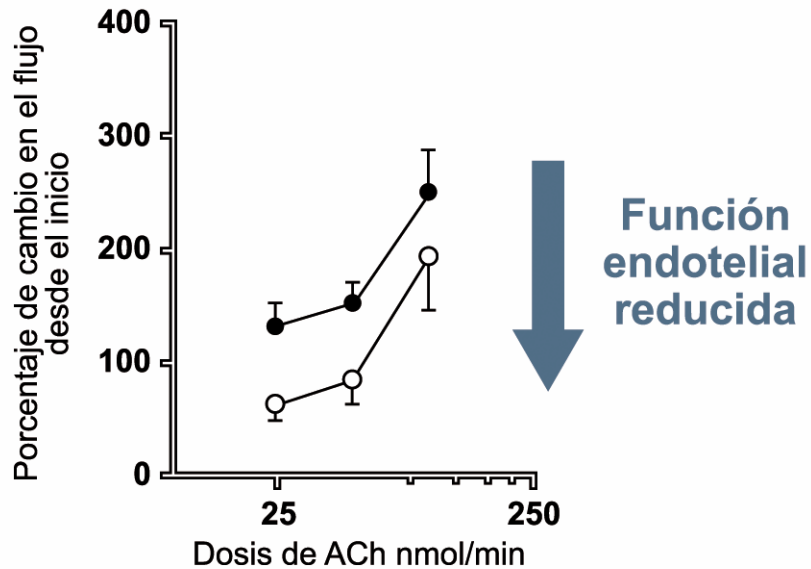


Cambios en la dispersión del intervalo QT tras 2 meses de terapia

Vasos: glibenclamida (K⁺ inhibidor de ATP) lleva a una respuesta deteriorada a la isquemia

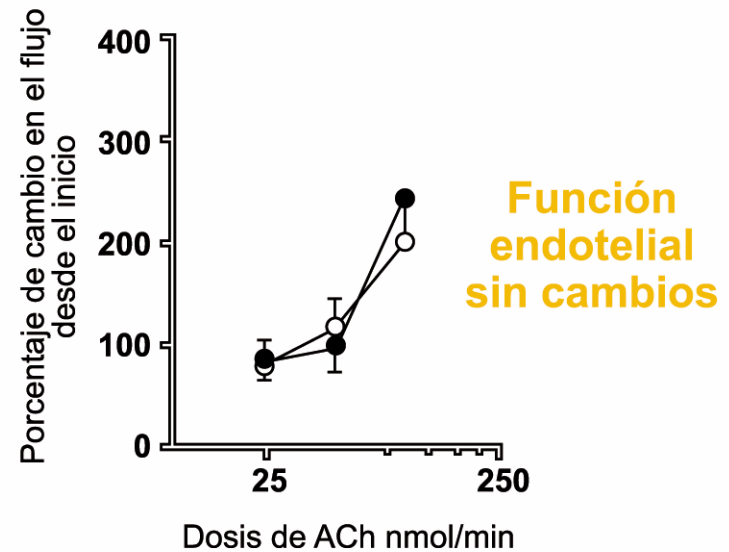
Glibenclamida:

inhibición de canales K_{ATP} dependientes



Diazóxido:

apertura de canales K_{ATP} dependientes

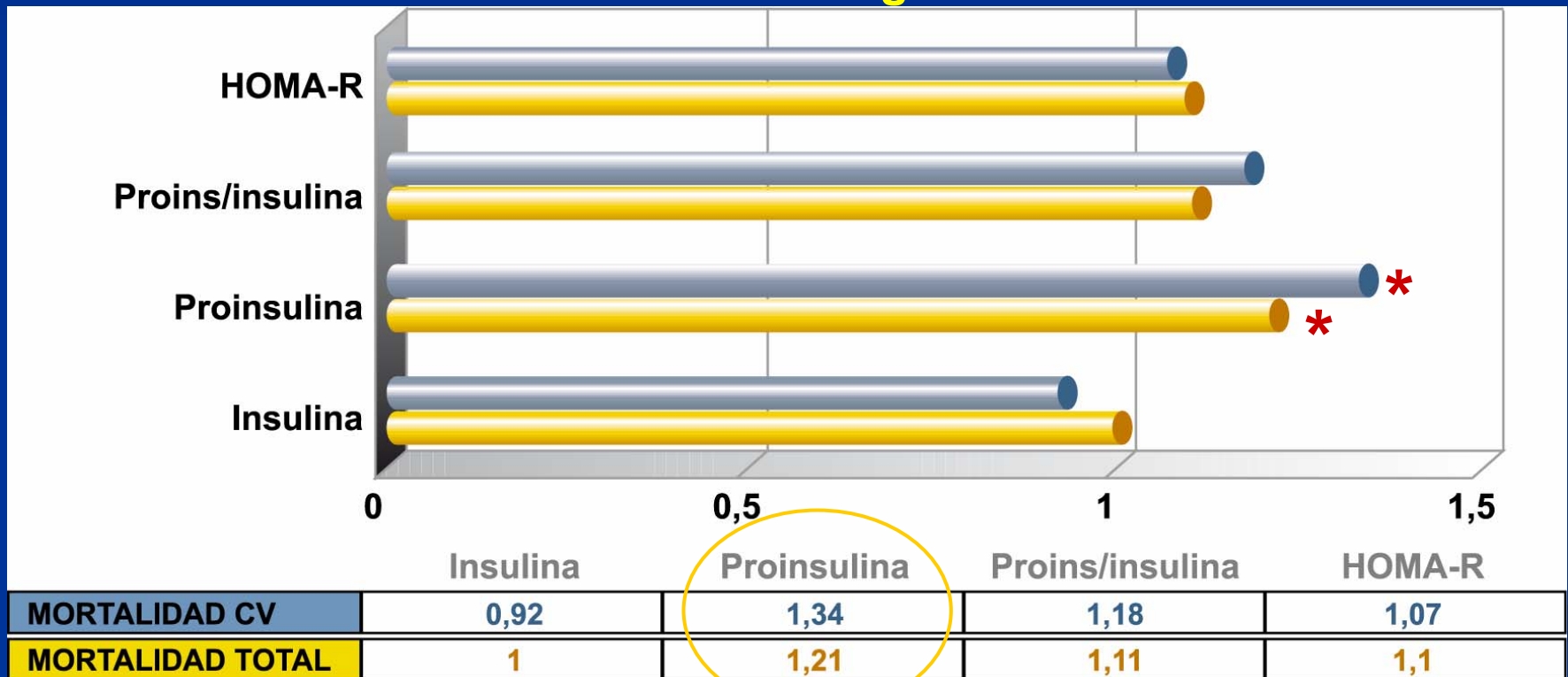


● Línea base ○ Glibenclamida y diazóxidos tempranos

La concentración de proinsulina es un pronosticador independiente de mortalidad por cualquier causa y cardiovascular (CV)

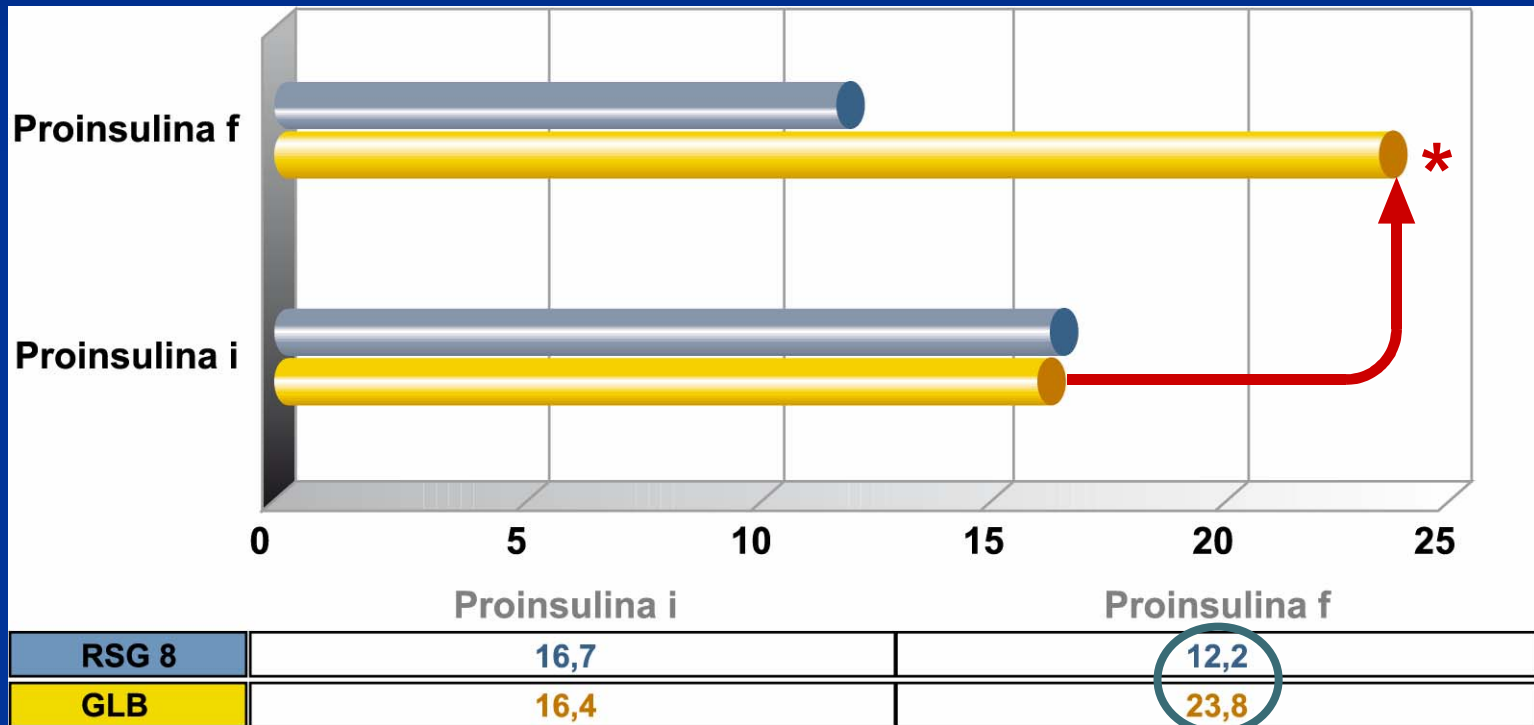
11 años de seguimiento del estudio Hoorn

Tasa de riesgos



*1,21 (95% CI 1,04-1,42); 1,34 (1,06-1,66)

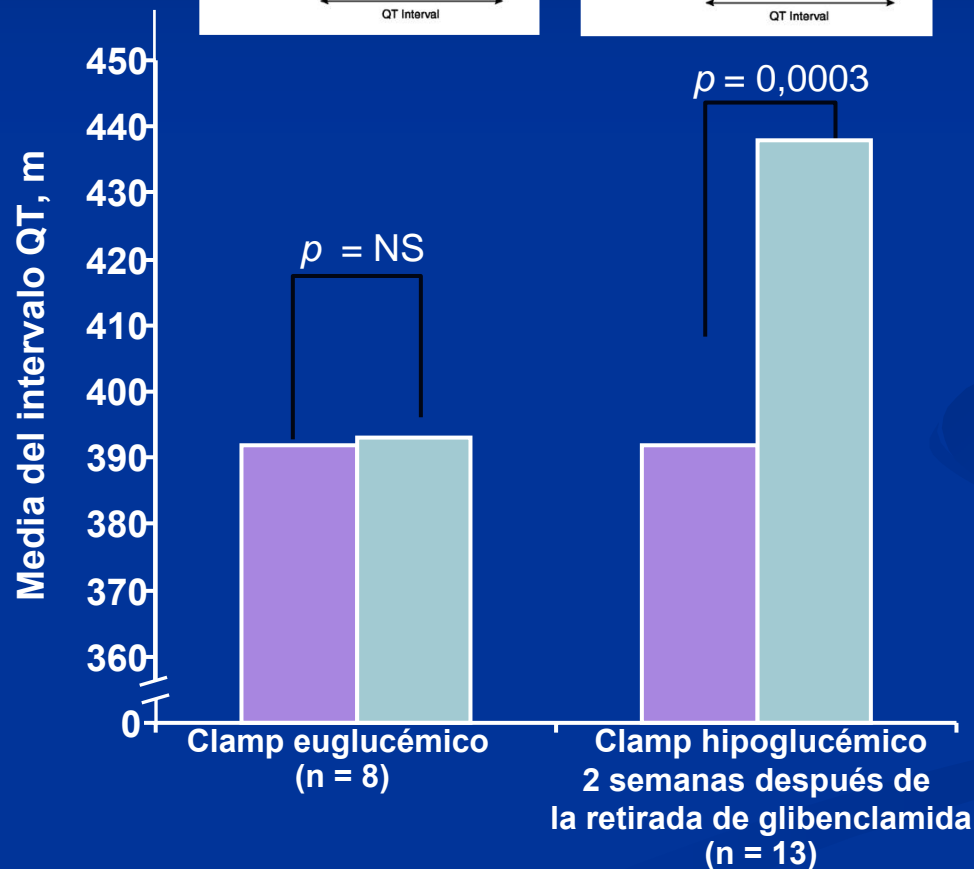
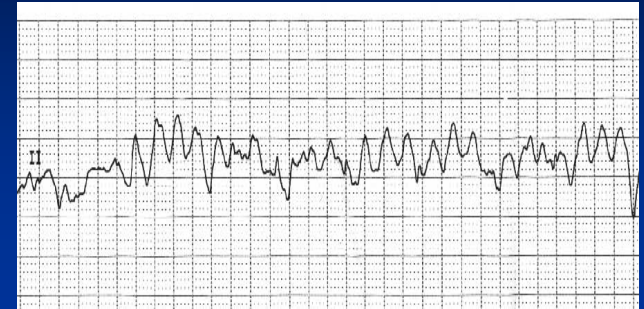
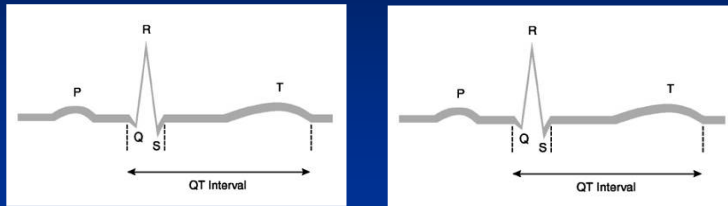
Sulfonilureas agravan la hiperproinsulinemia relativa en los diabéticos



Proinsulina i = inicial

Proinsulina f = final

La hipoglucemia severa causa la prolongación del intervalo QT



Prolongacion significativa del intervalo QT durante la hipoglucemia

- Línea de base (t = 0)
- Final del clamp (t = 150 min)

Asociación de la hipoglucemia y la isquemia cardiaca

CGMs 72 horas + Holter ECG + clínica de hipoglucemia e isquemia

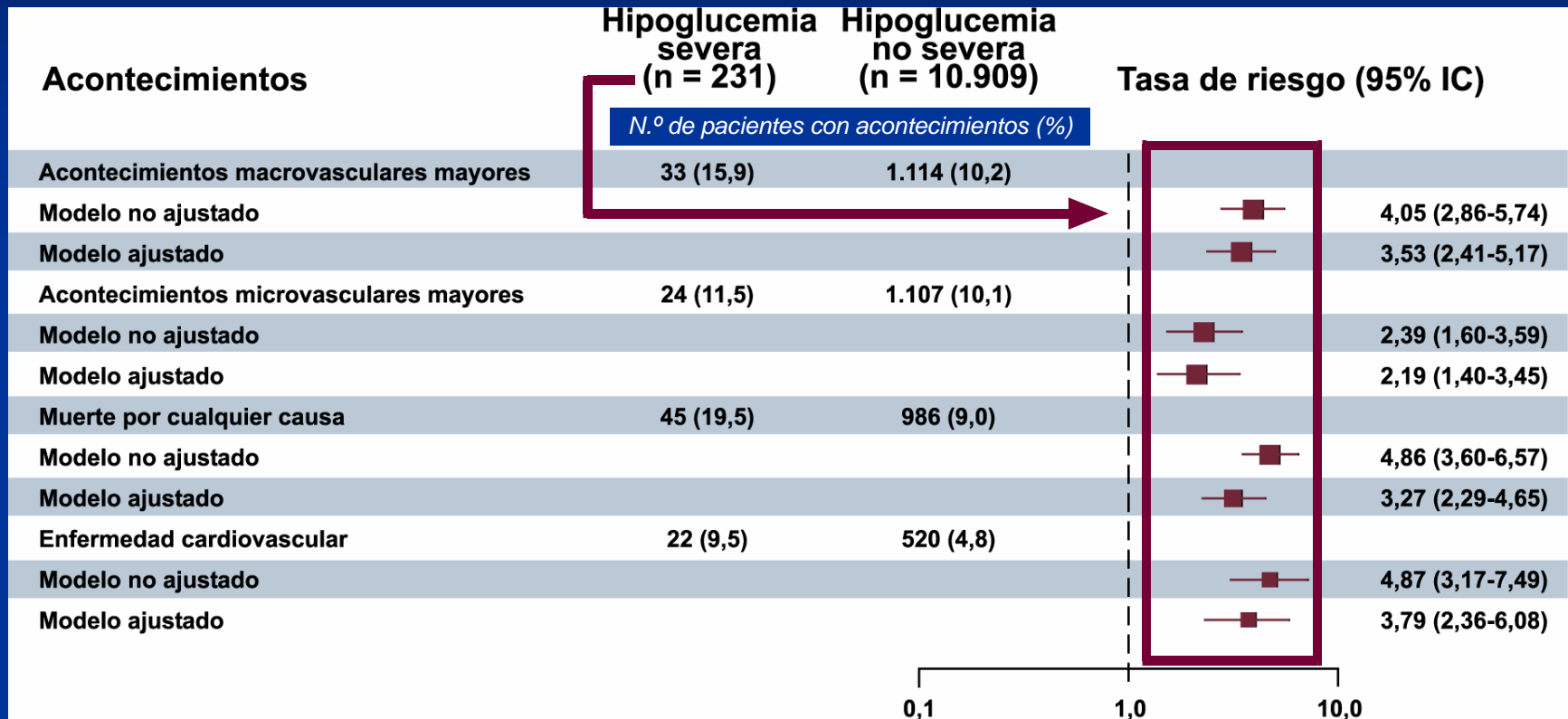
n = 19

Tabla II. Anomalías en CGMS y monitorización Holter

	Episodios totales	Episodios con Dolor/angina de pecho	Episodios con anomalías en ECG
Hipoglucemia	54	10*	6*
Sintomática	26	10*	4*
Asintomática	28	-	2
Normoglucemia con cambios rápidos	N/A	0	0
Hiperglucemia	59	1	0
Cambios rápidos de glucosa (> 100 mg • dl ⁻¹ • h ⁻¹)	50	9*	2

*p < 0,01 vs. Episodios durante hiperglucemia y normoglucemia

Hipoglucemia severa y riesgo de eventos vasculares y muerte (Estudio ADVANCE)



Los modelos se ajustaron para todas las línea de base y las covariables dependientes de tiempo (variables medidas durante el seguimiento) que se pensaba que eran posibles factores de confusión.

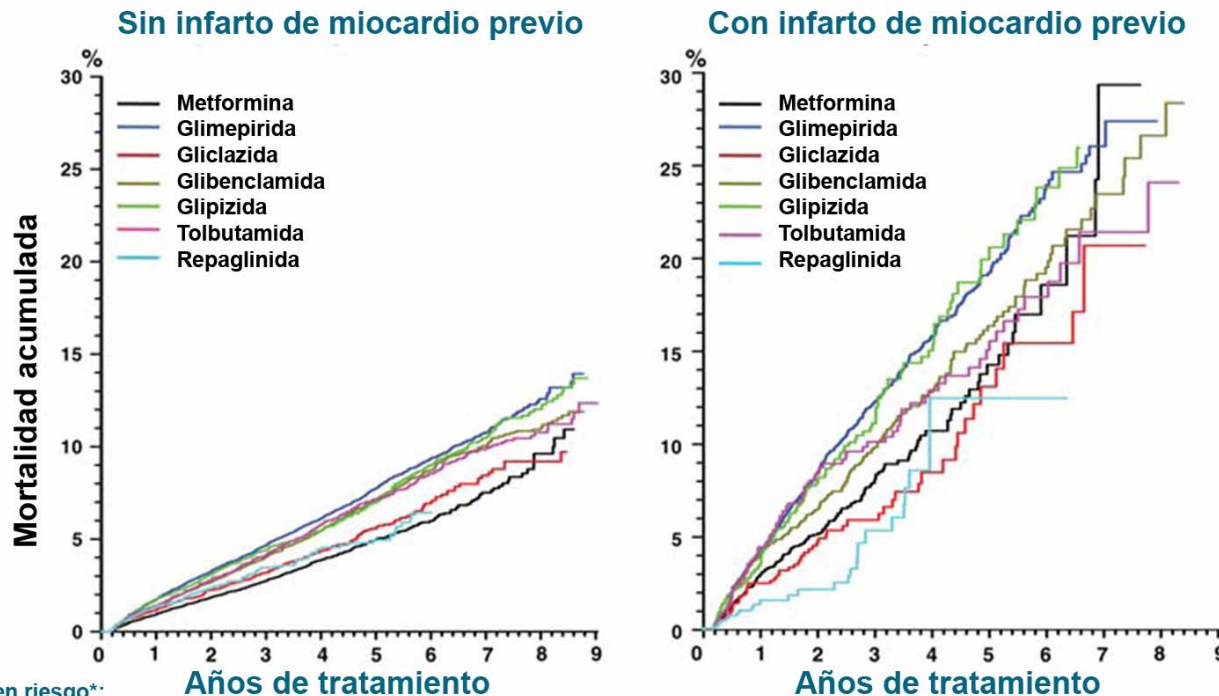
Los riesgos no ajustados de estas condiciones no vasculares aumentaron en los pacientes que reportaron hipoglucemia severa en comparación con los que no.

Hipoglucemia. Estudio ACCORD

El 46 % (19/41) del exceso de muertes cardiovasculares en el grupo control ajustado de **ACCORD** fueron clasificados como no esperadas

**¿HIPOGLUCEMIAS
INADVERTIDAS?**

La mortalidad y el riesgo cardiovascular asociado a diferentes secretagogos de insulina en comparación con metformina en la diabetes tipo 2, con o sin infarto de miocardio previo: un estudio a nivel nacional



Cifras en riesgo*:

	Sin infarto de miocardio previo					Con infarto de miocardio previo				
	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
Metformina	2.050	6.051	12.170	21.764	23.556	115	369	778	1.460	1.489
Glimepirida	3.774	9.793	14.424	18.028	14.751	313	903	1.398	1.853	1.536
Gliclazida	1.025	1.561	2.065	2.516	2.173	82	136	173	202	190
Glibenclamida	5.712	6.731	5.347	4.051	2.712	509	583	494	362	230
Glipizida	2.957	3.420	2.849	2.358	1.567	269	317	248	206	144
Tolbutamida	2.346	2.761	2.247	1.800	1.182	213	257	193	146	86
Repaglinida	46	881	965	798	512	3	60	75	64	30

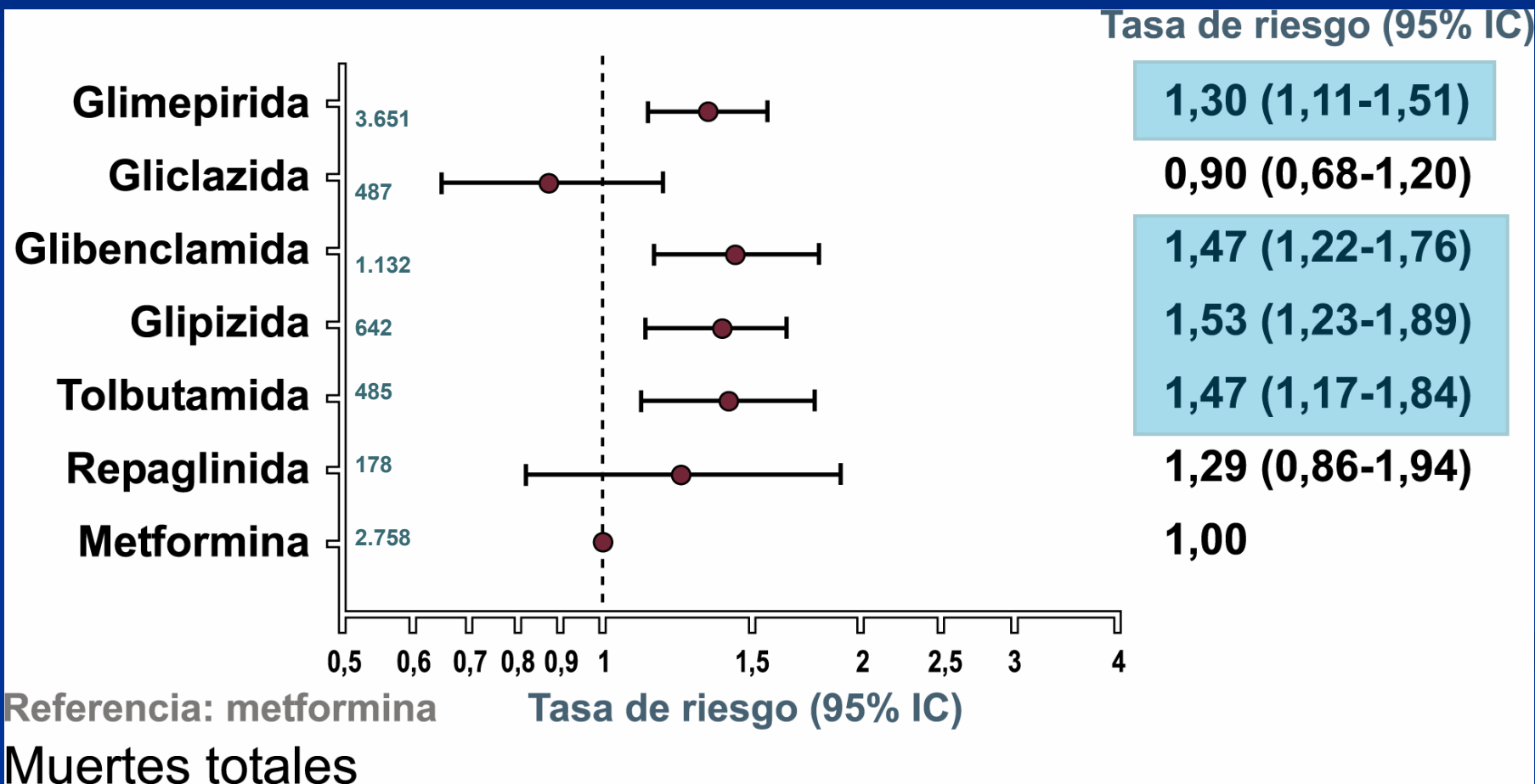
* En periodos de tiempo consecutivos

107.806 pacientes
(9.607 tenían IAM previo)

Residentes en Dinamarca > 20 años de edad, que iniciaron monoterapia con metformina o secretagogo de insulina entre los años 1997 y 2006. El seguimiento fue de hasta 9 años (media de 3,3 años).

El riesgo de muerte es diferente según el tipo de tratamiento oral para reducir la glucosa en pacientes con diabetes y con infarto de miocardio previo: un estudio a nivel nacional

Dinamarca. 8.220 pacientes. Seguimiento: 9 años (1997-2006) → 1.377 fallecidos

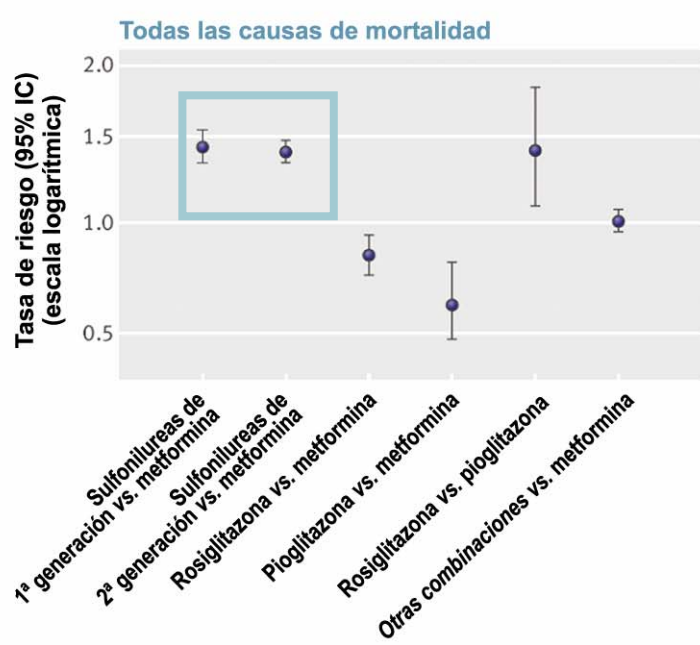
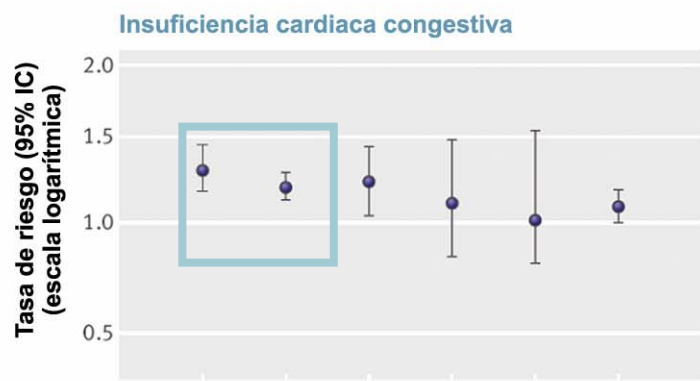
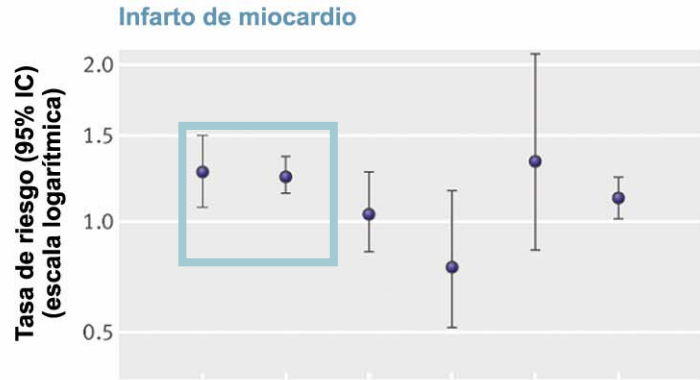


Riesgo de enfermedad cardiovascular y mortalidad por cualquier causa en pacientes con diabetes tipo 2 tratados con medicamentos antidiabéticos orales: estudio de cohorte retrospectivo usando la base de datos de investigación práctica general del Reino Unido

- **Objetivo:** investigar el riesgo de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, y la mortalidad por cualquier causa asociada con la prescripción de medicamentos antidiabéticos orales.
- **Diseño:** estudio de cohorte retrospectivo.
- **Método:** base de datos de investigación práctica general del Reino Unido, 1990-2005.
- **Participantes:** 91.521 personas con diabetes.

SU 1.^a G: acetohexamida, chlorpropamida, tolbutamida, o tolazamida

SU 2.^a G: glipizida, gliquidona, glimepirida, glibenclamida, o gliclazida



Infarto de miocardio

SU 1.^a: 1,36 (0,91-2,02); p = 0,130

SU 2.^a: 1,09 (0,94-1,27); p = 0,266

Insuficiencia cardiaca

SU 1.^a: 1,01 (0,70-1,47); p = 0,941

SU 2.^a: 1,18 (1,04-1,34); p = 0,011

Mortalidad global

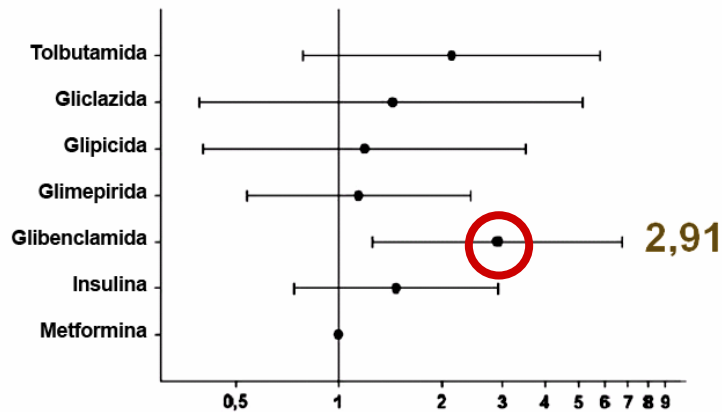
SU 1.^a: 1,37 (1,11-1,71); p < 0,0003

SU 2.^a: 1,24 (1,14-1,35); p < 0,001

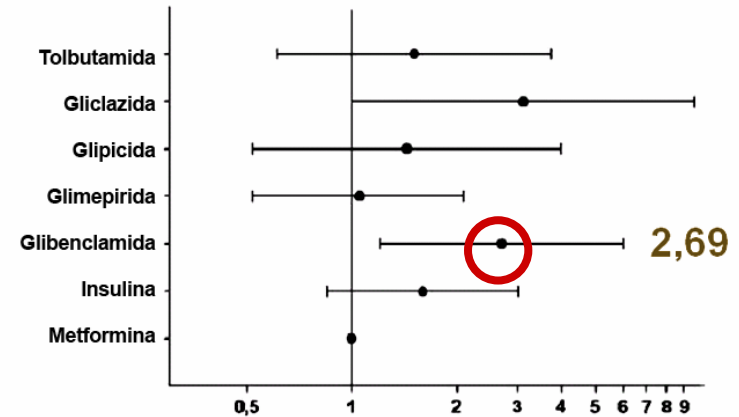
El exceso de riesgo asociado con las SU se observó para todas las subclases de fármacos de segunda generación

Gliburida aumenta el riesgo en pacientes con diabetes mellitus después de la intervención percutánea urgente para el infarto de miocardio - un estudio a nivel nacional

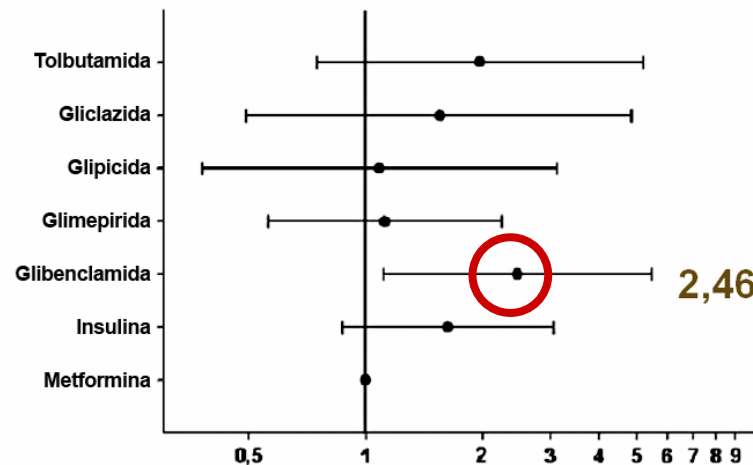
Riesgo de muerte cardiovascular



Riesgo de muerte cardiovascular e infarto de miocardio recurrente



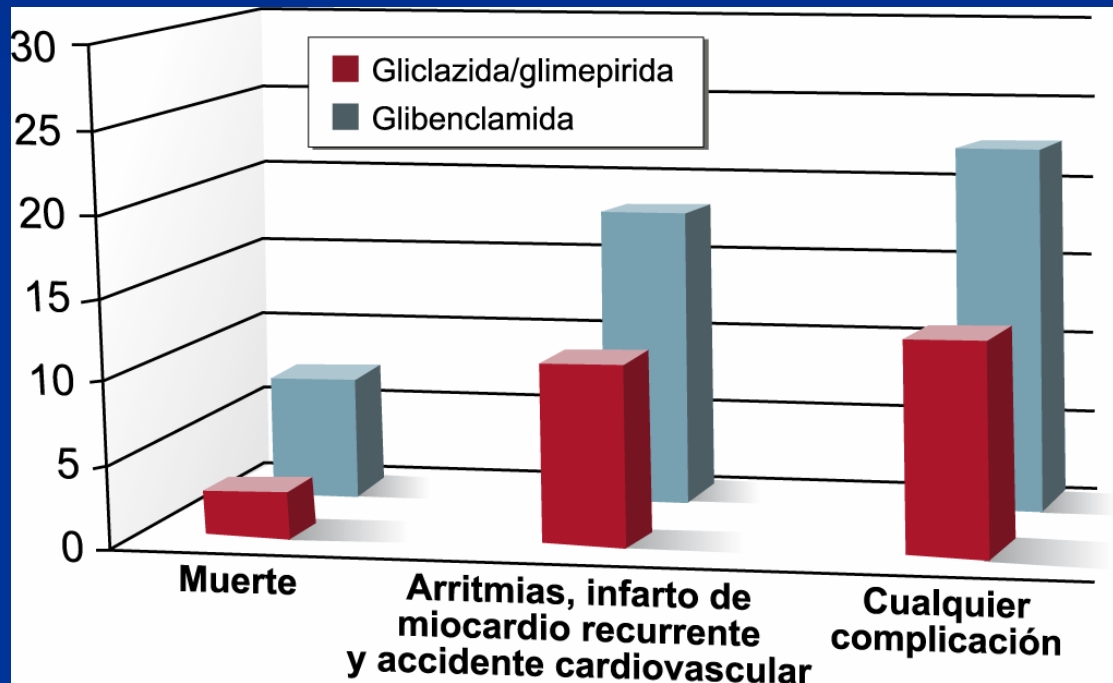
Riesgo de mortalidad por cualquier causa



926 pacientes daneses recibiendo fármacos hipoglucemiantes ingresados con infarto de miocardio entre 1997 y 2006 que fueron sometidos a intervención coronaria percutánea urgente

Impacto del tipo de sulfonilureas a la preadmisión sobre la mortalidad y los resultados cardiovasculares en pacientes diabéticos con infarto agudo de miocardio

1.310 pacientes con DM2 (French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) en 2005.



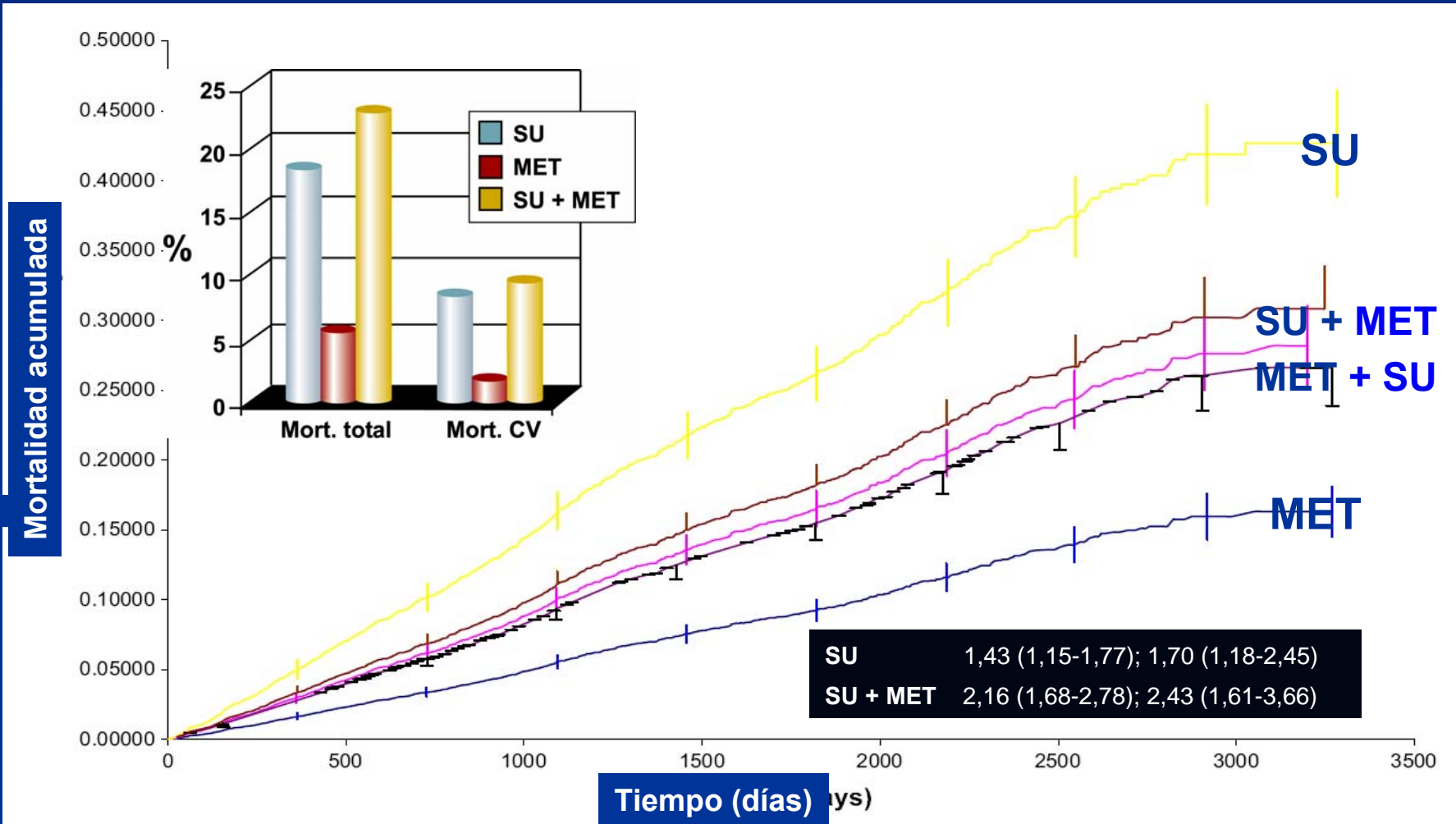
Pacientes en terapia con sulfonilurea

Más razones para decir adiós a glibenclamida

Riddle M, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95(11): 4867-4870

Riesgo de mortalidad y resultados adversos cardiovasculares en la diabetes tipo 2: una comparación de los pacientes tratados con sulfonilureas y metformina

Tayside, Escocia (400.000 personas). Pacientes nuevos prescritos con agentes hipoglucémicos orales entre 1994 y 2001: 5.730 pacientes



¿Está la combinación de sulfonilureas y metformina asociada con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular o mortalidad por cualquier causa?

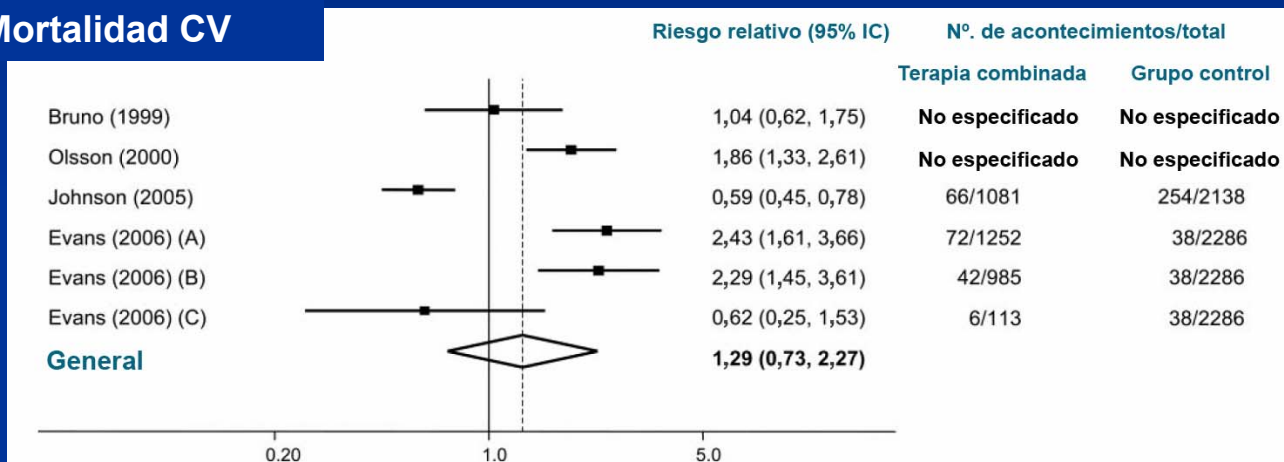
Un metanálisis de estudios observacionales

MEDLINE search
(enero 1966–julio 2007)

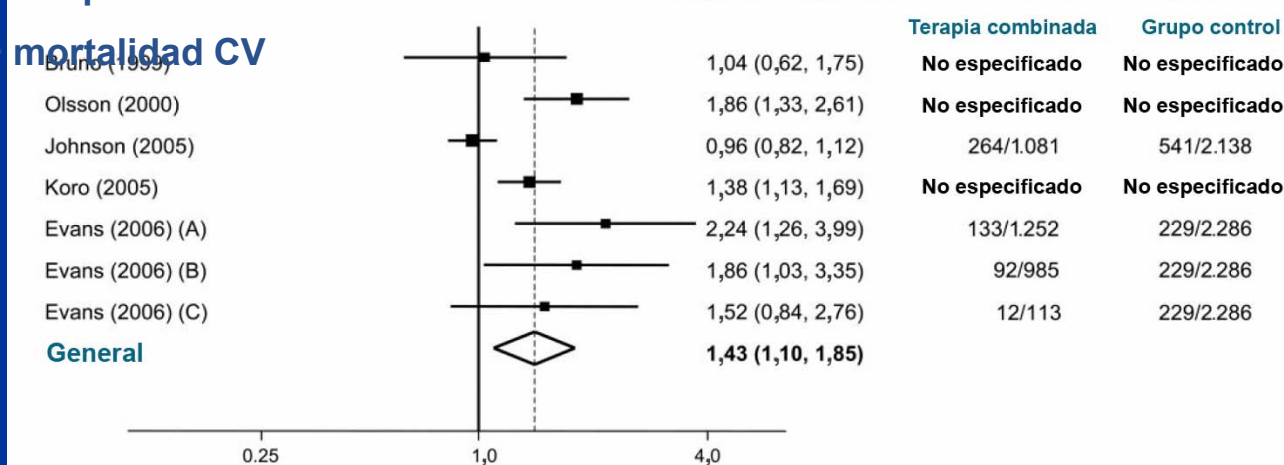
Mortalidad CV
1,29 (0,73-2,27)

Hospitalización CV o mortalidad CV
1,43 (1,10-1,85)

Mortalidad CV



Hospitalizaciones CV



Conclusiones

- La relación SU-ECV tiene base fisiopatológica (SUR 2A y 2B).
- Las SU aumentan la proinsulina (¿proaterogénica?).
- Las SU aumentan el riesgo de hipoglucemia.
- El cierre de los canales K_{ATP} y la hipoglucemia pueden ocasionar efectos cardiovasculares indeseables.
- Los estudios epidemiológicos y de metanálisis sugieren una relación SU-ECV.
- No existen estudios de intervención publicados específicamente diseñados para este objetivo.

Conclusiones

- La mayoría de los expertos aconsejan evitar el uso de glibenclamida, especialmente en pacientes con ECV establecida.
- No hay motivos suficientes a día de hoy para relacionar glimepirida y gliclazida con ECV, pero tampoco parecen ofrecer protección CV.
- Los ensayos clínicos ya en marcha con nuevos fármacos, exentos de riesgo de hipoglucemia y con un aparente buen perfil de seguridad cardiovascular pueden acabar dando respuesta a nuestras dudas (TECOS, SAVOR, EXSCEL, LEADER...).

FDA. Gliburida (glibenclamida)¹, glimepirida²

Advertencia especial sobre el aumento del riesgo de mortalidad cardiovascular

Se ha informado de la asociación de la mortalidad cardiovascular con la administración de fármacos hipoglucemiantes orales en comparación al tratamiento con dieta sola o dieta más insulina. Esta advertencia se basa en el estudio realizado por la “University Group Diabetes Program” (UGDP), un ensayo clínico prospectivo diseñado a largo plazo para evaluar la eficacia de los fármacos reductores de glucosa para prevenir o retrasar las complicaciones vasculares en pacientes con diabetes no insulino dependiente. En el estudio participaron 823 pacientes que fueron asignados aleatoriamente a uno de los cuatro grupos de tratamiento (Diabetes. 1970 ; 19[Suppl. 2]: 747-830).

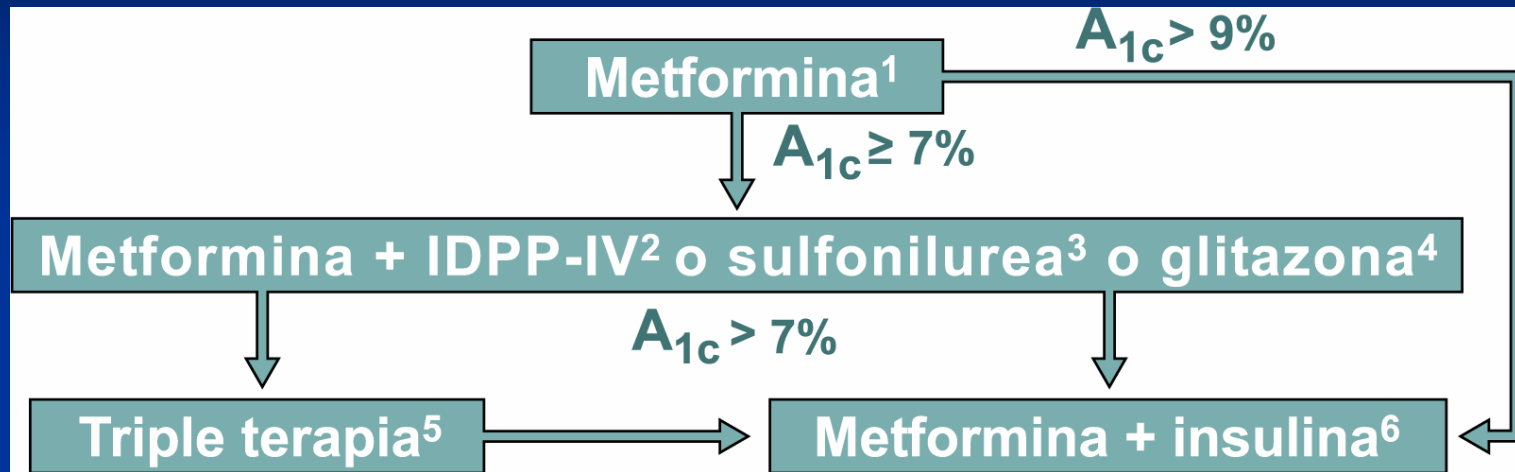
UGDP informó de que los pacientes tratados durante 5 a 8 años con dieta, más una dosis fija de tolbutamida (1,5 g/día) tuvieron una tasa de mortalidad cardiovascular aproximadamente 2 ½ veces mayor que la de los pacientes tratados sólo con dieta. Un aumento significativo en la mortalidad total no fue observado, pero el uso de tolbutamida se suspendió basándose en el aumento de la mortalidad cardiovascular, lo que limitó la posibilidad de que el estudio mostrase el resultado de un aumento en la mortalidad general. A pesar de la controversia sobre la interpretación de estos resultados, las conclusiones del estudio UGDP proporcionan una base adecuada para esta advertencia. **El paciente debe ser informado de los posibles riesgos y ventajas de las tabletas de Gliburida (Glibenclamida), la USP y de modos alternativos de la terapia.**

Aunque sólo un medicamento de la clase de las sulfonilureas (tolbutamida) se incluyó en este estudio, es prudente, desde un punto de vista de la seguridad, tener en cuenta que esta advertencia puede aplicarse también a otras drogas hipoglucemiantes orales en esta clase, en vista de sus similitudes en el mecanismo de acción y estructura química.

1. Label information for DIABETA disponible en http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/017532s030lbl.pdf Consultado el: 16 de mayo de 2011

2. Label information for AMARYL disponible en http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/020496s021lbl.pdf Consultado el: 16 de mayo de 2011

Tratamiento farmacológico de la diabetes tipo 2 en pacientes con cardiopatía isquémica (sin IC)



1. Considerar sulfonilurea en intolerancia a metformina: gliclazida de larga liberación (estudio ADVANCE) o glimepirida, ambas por menor riesgo de hipoglucemia y evitar glibenclamida por mayor riesgo de hipoglucemia.
2. Muy bajo riesgo de hipoglucemia, efecto neutro sobre el peso corporal y similar potencia que SU. Considerar exenatida si $IMC > 35 \text{ kg/m}^2$.
3. Alternativamente, considerar repaglinida (bajo riesgo de hipoglucemia).
4. Bajo riesgo de hipoglucemia y seguridad en cardiopatía isquémica (estudios PROACTIVE, RECORD, BARI 2D) y contraindicado en IC.
5. Considerar MET + IDPP-IV + GTZ o MET + SU + GTZ.
6. Preferiblemente análogos de insulina (menor riesgo hipoglucemias que insulina humana).

CONCLUSIONES

- En los ADOS las sulfonilureas están asociadas a la mayor tasa de hipoglucemias
- Hay un aumento de peso importante en los pacientes tratados con sulfonilureas.
- Se produce agotamiento del fármaco con disminución de la célula beta con fracaso terapéutico a partir de los dos años.
- Tanto la hipoglucemia ,aumento de peso y otros factores, están relacionados con el aumento del riesgo vascular y con el aumento de muertes.

GRACIAS POR SU ATENCIÓN

