

Roma, 3 aprile 2015

Chiar. mo Prof. Luca Pani
Direttore Generale
Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)
Via del Tritone 181 - 00187 Roma (RM)

Oggetto: Glibenclamide e Gliclazide

Gentilissimo Prof. Pani,

scriviamo perché riteniamo opportuno che AIFA prenda una posizione ufficiale in merito a due farmaci della categoria delle sulfoniluree che sono usati per il trattamento del diabete. Questa categoria di farmaci, nella quale potrebbe essere inserita anche repaglinide, che possiede identico meccanismo di azione (1,2), è ancora largamente utilizzata in Italia (quasi il 50% dei diabetici tipo 2)(3,4). Le sulfoniluree, che determinano un significativo e non desiderabile incremento ponderale, stimolano la secrezione di insulina con meccanismo glucosio-indipendente e per questo motivo possono causare ipoglicemia, anche severa e prolungata e talora fatale (5-10). Le sulfoniluree, soprattutto glibenclamide, legandosi ai propri recettori cardiaci e vascolari, sembrano interferire con il fenomeno del preconditionamento ischemico (11-14). In accordo con questi dati, numerosi studi osservazionali e meta-analisi degli stessi suggeriscono che le sulfoniluree aumentino il rischio di eventi cardiovascolari maggiori e di mortalità cardiovascolare e/o per tutte le cause (15-27). Tali effetti avversi sono ben più evidenti per glibenclamide che per altre molecole della classe. La molecola con il più basso rischio di ipoglicemia, il minore impatto sul preconditionamento ischemico e la più bassa associazione con la malattia cardiovascolare e la mortalità è gliclazide (15,17,20,27-30). Il maggiore rischio legato all'uso di glibenclamide è citato nelle principali linee guida e anche nell'algoritmo AIFA per la terapia del diabete. Da notare che nel 2013 gliclazide ha sostituito glibenclamide nella lista dei farmaci essenziali periodicamente redatta dal WHO e che in tale documento glibenclamide viene ricordata solo per non essere adatta ai soggetti di età superiore ai 60 anni.

Con la presente lettera ci permettiamo di suggerire ad AIFA di pronunciarsi in maniera ufficiale raccomandando ai medici che curano le persone con diabete di non usare glibenclamide e di preferire gliclazide in caso di ricorso alle sulfoniluree per la terapia della malattia.

Grazie per l'attenzione e cordiali saluti.

Prof. Antonio Ceriello
Presidente
Associazione Medici Diabetologi



Prof. Enzo Bonora
Presidente
Società Italiana di Diabetologia



1. Rendell M. The role of sulphonylureas in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2004; 64: 1339-58.
2. Scott LJ. Repaglinide: a review of its use in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2012; 72: 249-72.
3. Società Italiana di Diabetologia. Osservatorio ARNO Diabete 2012.
4. Associazione Medici Diabetologi. *Annali AMD* 2014.
5. Phung OJ et al. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA* 2010; 303: 1410-8.
6. Bennett WL et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med* 2011; 154: 602-13.
7. Liu SC et al. Effect of antidiabetic agents added to metformin on glycaemic control, hypoglycaemia and weight change in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 810-20.
8. Budnitz DS et al. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *NEJM* 2011; 365: 2002-12
9. Marchesini G et al. The management of severe hypoglycemia by the emergency system: the HYPOTHESIS study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014; 24: 1181-8
10. Schopman JE et al. The incidence of mild and severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus treated with sulfonylureas: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2014; 30: 11-22
11. Tomai F et al. Ischemic preconditioning during coronary angioplasty is prevented by glibenclamide, a selective ATP-sensitive K⁺ channel blocker. *Circulation* 1994; 90: 700-5
12. Klepzig H et al. Sulfonylureas and ischaemic preconditioning; a double-blind, placebo-controlled evaluation of glimepiride and glibenclamide. *Eur Heart J* 1999; 20: 439-46.
13. Scognamiglio R et al. Effects of treatment with sulphonylurea drugs or insulin on ischemia-induced myocardial dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 808-12.
14. Lee TM et al. Loss of preconditioning by attenuated activation of myocardial ATP-sensitive potassium channels in elderly patients undergoing coronary angioplasty. *Circulation* 2002; 105: 334-40
15. Monami M et al. Three-year mortality in diabetic patients treated with different combinations of insulin secretagogues and metformin. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22: 477-82.
16. Evans JM et al. Risk of mortality and adverse cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a comparison of patients treated with sulfonylureas and metformin. *Diabetologia* 2006; 49: 930-6.
17. 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* 2007; 30: 389-94.
18. Rao AD et al. Is the combination of sulfonylureas and metformin associated with an increased risk of cardiovascular disease or all-cause mortality?: a meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care* 2008; 31: 1672-8
19. Tzoulaki I et al. Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes

prescribed oral antidiabetes drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database. *BMJ* 2009; 339: b4731.

20. Schramm TK et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J* 2011; 32: 1900-8

21. Pantalone KM et al. Increase in overall mortality risk in patients with type 2 diabetes receiving glipizide, glyburide or glimepiride monotherapy versus metformin: a retrospective analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2012; 14:803-9.

22. Forst T et al. Association of sulphonylurea treatment with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Diabetes Vasc Dis Res* 2013; 10; 302-14.

23. Phung OJ et al. Sulphonylureas and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2013; 30: 1160-71.

24. Morgan CL et al. Combination therapy with metformin plus sulphonylureas versus metformin plus DPP-4 inhibitors: association with major adverse cardiovascular events and all-cause mortality. *Diabetes Obes Metab.* 2014; 16: 977-83

25. Li Y et al. Sulphonylurea use and incident cardiovascular disease among patients with type 2 diabetes: prospective cohort study among women. *Diabetes Care* 2014; 37: 3106-13

26. Mogensen UM et al. Sulphonylurea in combination with insulin is associated with increased mortality compared with a combination of insulin and metformin in a retrospective Danish nationwide study. *Diabetologia.* 2015; 58: 50-8.

27. Simpson SH et al. Mortality risk among sulphonylureas: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3:43-51

28. Tessier D et al. Glibenclamide vs gliclazide in type 2 diabetes of the elderly. *Diabet Med* 1994; 11: 974-80.

29. Scherthaner G et al. GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest* 2004; 34: 535-42.

30. Loubani M et al. The effect of gliclazide and glibenclamide on preconditioning of the human myocardium. *Eur J Pharmacol* 2005; 16; 515: 142-9.