

## **Sulfonilureas:**

Las sulfonilureas son fármacos que se administran por vía oral utilizados para el control de la hiperglucemia en personas con DMT2.

Junto a las meglitinidas, constituyen los agentes no insulínicos de acción central, denominados habitualmente “secretagogos de insulina”.

Su mecanismo de acción se basa en liberar insulina (preformada y almacenada en la célula beta) a la circulación, ante un estímulo desencadenado a partir del bloqueo del canal de Potasio ATP- dependiente (K/ATP).

La acción farmacológica se genera cuando la droga se une a un receptor propio denominado SUR (receptor de sulfonilureas).

Requiere de una célula beta funcionante para poder actuar.

Los receptores **SUR- 1** se localizan exclusivamente en las células beta pancreáticas. Pero existen otros receptores identificados como SUR- 2 que se ubican en el músculo cardíaco y en el músculo liso vascular de arterias coronarias (SUR 2 A y B respectivamente).

Las sulfonilureas deben tener alta afinidad al SUR-1, para evitar posibles interferencias en mecanismos de adaptación a la isquemia (pre acondicionamiento cardíaco).

Es recomendable utilizar sulfonilureas de segunda generación selectivas del SUR-1 como glimepirida o gliclazida y evitar el uso de glibenclamida (gliburida) por mostrar in vivo e in vitro baja selectividad por este receptor y mayor tasa de hipoglucemia.

Por su mecanismo de acción (secretor de insulina) este grupo tiene alta eficacia en descender la HbA1c, pero pueden acompañarse de efectos no deseados como hipoglucemia y aumento del peso corporal.

La glimepirida, gliclazida y glipizida mostraron tener menor incidencia de estos efectos no deseados.

Las sulfonilureas disponibles en Argentina son:

### **Primera generación:**

Clorpropamida: no utilizada prácticamente por tener una vida media muy prolongada (> 36 hs) y alto riesgo de hiperglucemia.

### **Segunda generación:**

Glibenclamida (Gliburida): baja selectividad sobre SUR-1. Mayor riesgo de hipoglucemias.

Glimepirida y Gliclazida alta selectividad sobre SUR 1 y menor riesgo de hipoglucemia.

Glipizida: vida media corta y menor riesgo de hipoglucemia.



(54 11) 4813-8419



sad@diabetes.org.ar



Paraguay 1307 piso 8 of. 74, CABA

### **Evidencia clínica:**

Las sulfonilureas son los agentes hipoglucemiantes orales más antiguos. Inicialmente mostraron mayor mortalidad (con Tolbutamida) respecto a insulina y a placebo (Estudio UGDP grupo Universitario de diabetes).

El estudio del reino Unido (UKPDS) evidenció que existe un fracaso primario a las sulfonilureas, ya que un pequeño porcentaje de las personas con DMT2 no responden a las mismas y un fracaso secundario evidenciado al perder eficacia con el tiempo de uso.

El incremento de peso observado en este estudio fue de 5,3 kg en el transcurso de seis años. <sup>i</sup>

El estudio ADOPT mostró mayor incremento de peso con glimepirida versus metformina (MTF) y menor durabilidad del efecto hipoglucemiante al compararse con MTF y con rosiglitazona.

La Gliclazida, no mostró incremento de peso significativo en el estudio ADVANCE, observándose además una taza baja de hipoglucemias.

### **Seguridad cardiovascular de las sulfonilureas:**

Si bien el estudio UGDP mostró mayor mortalidad con el uso de tolbutamida <sup>ii</sup> al igual que algunos estudios consecutivos <sup>iii</sup>, recientes meta análisis mostraron diferencias inconsistentes. <sup>iv</sup>

Una revisión de 115 ensayos randomizados informó un 22% de incremento en todas las causas de muerte con sulfonilureas al compararlas con placebo u otros agentes hipoglucemiantes, pero no hubo diferencias en la incidencia global de eventos cardiovasculares mayores. <sup>v</sup>

En contraste una revisión de Cochrane reportó que no había asociación entre sulfonilureas y mortalidad al compararlas con MTF en monoterapia.

Probablemente los efectos cardiovasculares de las sulfonilureas no respondan a un efecto de clase.

En este sentido una revisión de 18 estudios randomizados mostró que la gliclazida se asociaba con menor riesgo de mortalidad por cualquier causa y de mortalidad cardiovascular al compararla con glibenclamida, sugiriendo un posible beneficio específico con gliclazida. <sup>vi</sup>

Los resultados del estudio ADVANCE, realizados con Gliclazida, evidenciaron una reducción significativa del 14% de eventos Microvasculares y del 21% de nefropatía.

No hubo beneficios significativos sobre eventos cardiovasculares o mortalidad. <sup>vii</sup>

Las características estructurales de la Gliclazida y su alta selectividad sobre el receptor SUR 1 probablemente se relacionen con las diferencias observadas con otras sulfonilureas.



---

## Referencias:

---

- <sup>i</sup> United Kingdom Prospective Diabetes Study 24. a 6 year randomized controlled trial comparing sulfonylurea, insulin and metformin therapy in with newly diagnosed type 2 diabetes that could not be controlled with diet therapy, *Ann Intern Med* 1998;128 (3):165.
- <sup>ii</sup> American Diabetes Association. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes: VI Supplementary report on nonfatal events in patients treated with tolbutamide. *Diabetes*. 1976;25(12):1129–53.
- <sup>iii</sup> Garratt KN, et al. Sulfonylurea drugs increase early mortality in patients with diabetes mellitus after direct angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(1):119–24.
- <sup>iv</sup> Roumie CL, et al. Comparative effectiveness of sulfonylurea and metformin monotherapy on cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2012;157(9):601–10
- <sup>v</sup> Monami M, Genovese S, Mannucci E. Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(10):938–53
- <sup>vi</sup> Simpson SH, et al. Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(1):43–51
- <sup>vii</sup> *Engl. J Med*. 2008 Jun 12;358(24):2560-72. doi: 10.1056/NEJMoa0802987. Epub 2008 Jun 6.

