

Jacek Sieradzki

Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Miejsce i znaczenie Glibenese GITS w leczeniu cukrzycy typu 2

The place and importance of Glibenese GITS in the treatment of type 2 diabetes

Wprowadzenie

Cukrzyca typu 2 jest chorobą o etiologii niejako dwubiegunowej. Z jednej strony wiąże się z czynnikami zarówno genetycznymi, jak i środowiskowymi; z drugiej — w jej patogenezie współuczestniczą dwa procesy: zaburzenie działania obwodowego insuliny oraz defekt wydzielania insuliny przez komórki beta wysp Langerhansa. Bardzo charakterystyczną cechą cukrzycy typu 2 jest również jej postępujący charakter. O ile w cukrzycy typu 1 ustalone leczenie może zabezpieczyć trwale pożądany poziom wyrównania, o tyle w cukrzycy typu 2 nie można mówić o raz ustalonym modelu terapeutycznym. W badaniu *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) [1] udowodniono, że stosowanie przez wiele lat jednego modelu leczenia prowadzi do nieuniknionego wzrostu wartości glikemii i hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}), niezależnie od poziomu wyrównania tych parametrów, uzyskanego na początku terapii. Z tego względu charakterystyczną cechą leczenia cukrzycy typu 2 powinno być stopniowe wprowadzanie coraz bardziej złożonych modeli terapeutycznych. Na tę zasadę wyraźnie wskazały wytyczne *European Diabetes Policy Group* (EDPG) [2], które zalecają po wstępnym postępowaniu wyłącznie „behawioralnym” wprowadzenie do leczenia monoterapii farmakologicznej z zastosowaniem jednego z leków doustnych, zależnie od domi-

nującego mechanizmu patogenetycznego, następnie terapii złożonej dwoma lub nawet trzema lekami doustnymi, aby po pewnym czasie stanąć przed koniecznością insulinoterapii. Insulinoterapia może być również początkowo leczeniem skojarzonym z preparatami doustnymi. Następnie przechodzi się do modelu monoinsulinoterapii w formie mieszanek, insulinoterapii „intensyfikowanej” lub intensywnej insulinoterapii [3]. Należy podkreślić, że według Ratzmanna [4] już po 5 latach stosowania leków doustnych w cukrzycy typu 2 dochodzi do wtórnej ich nieskuteczności u około 1/3 leczonych, a w następnych 5 latach znowu u 1/3 itd. Z tego powodu proces leczenia cukrzycy typu 2 jest bardzo złożony, wymaga umiejętności przechodzenia od jednego do drugiego modelu leczenia we właściwym czasie. Łączy się to z koniecznością odpowiedniej edukacji pacjenta i zrozumienia przez niego mechanizmów działania leków. Diabetolog prowadzący terapię powinien natomiast mieć świadomość, że może ocenić wyrównanie cukrzycy w świetle obowiązujących kryteriów tego wyrównania [2], a także musi posiadać umiejętność wprowadzania kolejnych leków z licznie dostępnych doustnych leków hipoglikemizujących i antyhiperglikemicznych. Pochodne sulfonylomocznika nadal zajmują istotne miejsce, choć zmieniają się i unowocześniają stosowane preparaty oraz udoskonalają formy ich podawania. Należy dodać, że do oceny nowoczesności pochodnej sulfonylomocznika współcześnie bierze się pod uwagę działanie hipoglikemizujące, a także efekty plejotropowe lub korzystny wpływ na jakość życia chorych na cukrzycę typu 2.

Miejsce pochodnych sulfonylomocznika w leczeniu cukrzycy typu 2

Najstarszą grupę doustnych leków hipoglikemizujących odkryto przypadkowo, gdy poszukiwano kolejnych antybakteryjnych sulfonamidów. Spo-

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. med. Jacek Sieradzki
Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych
Uniwersytetu Jagiellońskiego
ul. Kopernika 15, 31-501 Kraków
tel.: (0 12) 421 39 72, faks: (0 12) 421 97 86

Diabetologia Praktyczna 2003, tom 4, nr 1, 27-31
Copyright © 2003 Via Medica

Nadesłano: 4.11.02 Przyjęto do druku: 6.12.02

strzeżenie Janbona i wsp. [5] klinicznie zastosowali Franke i Fuchs [6], a działanie sulfonilomoczników poprzez wydzielanie insuliny opisał Loubatieres [7–9]. Nie podejmując dyskusji, czy występują dwie czy trzy generacje pochodnych sulfonilomocznika, należy stwierdzić, że od tego typu preparatów nie wymaga się obecnie bardzo silnego działania stymulującego wydzielanie insuliny. Glibenklamid, najsilniej wiążąca się z receptorem sulfonilomocznikowym (SUR 1) ATP zależnego kanału potasowego (KIR 2) pochodna sulfonilomocznika, obecnie wychodzi zdecydowanie z użycia [10]. Bardzo silne wiązanie się preparatu z receptorem komórki β oraz prawdopodobnie ze strukturami ziarnistości insulinowych tej komórki powoduje, że wydzielanie insuliny jest długotrwałe i nie w pełni związane z przyjmowanym posiłkiem i glikemią. Wywołuje to zarówno niekorzystne ryzyko hipoglikemii, jak i hiperinsulinemię, niekorzystną z punktu widzenia rozwoju miażdżycy i otyłości. Pochodne sulfonilomocznika nadal zajmują istotne miejsce w leczeniu cukrzycy typu 2, szczególnie w tych przypadkach, w których dominuje lub przynajmniej odgrywa istotną rolę defekt wydzielania insuliny [11]. Pochodne sulfonilomocznika stosuje się zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej różnymi lekami doustnymi. Kojarzenie pochodnych sulfonilomocznika jest błędne jedynie w wypadku łączenia preparatów tej samej grupy albo kojarzenia z glinidami o podobnym mechanizmie działania. W tabeli 1 przedstawiono prawidłowe i błędne kojarzenia leków doustnych w leczeniu cukrzycy typu 2 [11].

Tabela 1. Możliwości kojarzenia doustnych leków przeciwcukrzycowych [11]

Kojarzenie celowe

Pochodna sulfonilomocznika + Metformina
Pochodna sulfonilomocznika + Glitazon
Pochodna sulfonilomocznika + Inhibitor α -glukozydazy

Glinid + Metformina

Glinid + Glitazon

Glinid + Inhibitor α -glukozydazy

Kojarzenie dopuszczalne

Metformina + Glitazon

Metformina + Inhibitor α -glukozydazy

Kojarzenie błędne

Pochodna sulfonilomocznika + Glinid

Pochodna sulfonilomocznika + Pochodna sulfonilomocznika

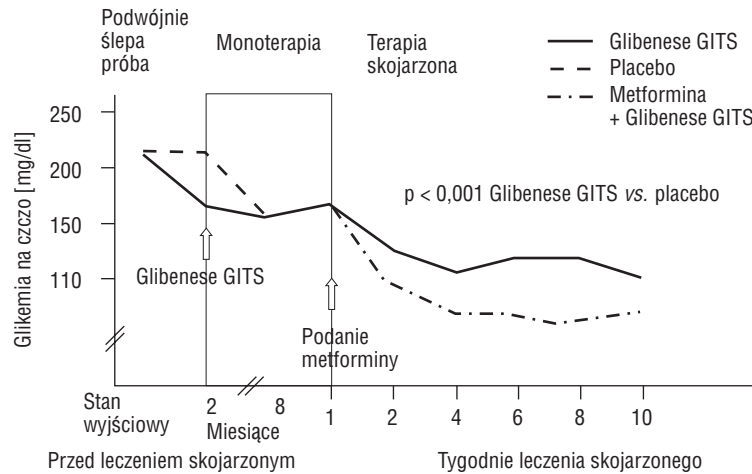
Należy dodać, że pochodne sulfonilomocznika doskonale nadają się do leczenia skojarzonego z insuliną, ponieważ przyczyniają się do zmniejszenia dawki insuliny i lepszego wyrównania cukrzycy [12–14].

Korzystnym rozwiązaniem z punktu widzenia prawidłowych relacji posiłek–wydzielanie insuliny są preparaty bardzo szybko- i krótkopobudzające wydzielanie insuliny. Należą do nich glinidy, które wymagają jednak dawkowania związanego z każdym posiłkiem, co zmniejsza wiarygodność dokładnego przyjmowania leków i współpracę pacjenta (*compliance*). Oprócz glinidów stosuje się również pochodne sulfonilomocznika o powolnym lub zmodyfikowanym uwalnianiu, które działają niejako „na żądanie” — tylko w sytuacji podwyższenia glikemii posiłkowej lub międzyposiłkowej. Łączenie się stale wydzielanego sulfonilomocznika z receptorem następuje wtedy, gdy podwyższona glikemia powoduje zwiększony transport glukozy do wnętrza komórki β . Wewnątrzkomórkowa glukoza, ulegająca fosforylacji przy udziale glukokinazy, staje się źródłem bogatoenergetycznych wiązań ATP, stymulującego z kolei ATP zależną funkcję kanału potasowego z receptorem sulfonilomocznikowym, którego zamknięcie powoduje depolaryzację komórki β i wydzielanie insuliny. Związek działania pochodnych sulfonilomocznika ze stężeniem glukozy przekonująco udokumentowano w eksperymencie, dotyczącym między innymi izolowanych wysp Langerhansa, gdzie sekrecja insuliny po pochodnych sulfonilomocznika wzrastała w ściślejszej korelacji ze stężeniem glukozy w medium inkubacyjnym [15]. Przykładem preparatów o zmodyfikowanym, powolnym lub stopniowym uwalnianiu są gliklazyd MR, glimepiryd i glipizyd GITS. Porównanie działania tych 3 preparatów przedstawił niedawno Grzeszczak [16]. Wynika z niego, że najbardziej stałe stężenie leku, a co się z tym wiąże także równomierne działanie stymulujące wydzielanie insuliny i efekt hipoglikemiczny, posiada glipizyd GITS (Glibenese GITS).

Znaczenie Glibenese GITS w terapii cukrzycy typu 2

Miejsce i znaczenie Glibenese GITS w leczeniu cukrzycy typu 2 jest określone skutecznością preparatu, jego bezpieczeństwem i brakiem działań ubocznych, rolą w poprawie jakości życia oraz działaniami pozahipoglikemizującymi.

Preparat Glibenese GITS pozwala uzyskać i utrzymywać stałe stężenie leku we krwi i tworzyć wspomnianą sytuację gotowości do działania w wypadku wzrostu posiłkowych wartości glikemii. Dobowe wahania stężenia glipizydu przy formule GITS nie



Rycina 1. Skuteczność leczenia skojarzonego Glibenese GITS — metformina [23]. Metformina (2–2,5 g/d. podawana 3 razy na dobę) dodana do Glibenese GITS w monoterapii (5–10 mg raz na dobę) u chorych z hiperinsulinemią ($n = 12$) w przebiegu cukrzycy typu 2. Ocenę wskaźników wrażliwości na insulinę, glikemii i tolerancji glukozy przeprowadzono u pacjentów w stanie wyjściowym i po 10 tygodniach leczenia skojarzonego

przekraczają 10% [17]. Należy dodać, że w omawianym badaniu pacjenci najpierw przyjmowali szybko działającą formę leku, następnie zaś formę o powolnym uwalnianiu bez zmiany dotychczasowej dawki leku [17]. Za pomocą formuły GITS wykazano, że glipizyd może utrzymywać po jednorazowym podaniu stałe stężenie w osoczu, bez sinusoidalnych zmian stężenia tego leku [18]. Takie właściwości preparatu pozwalają uzyskać z jednej strony skuteczne insulinotropowe i hipoglikemizujące działanie, a z drugiej umożliwiają unikanie zbędnego i niekorzystnego wzrostu insulinemii, jak między innymi w czasie stosowania glibenklamidu [19]. Na korzystny efekt leczenia cukrzycy typu 2 wskazuje również ocena wskaźników wrażliwości na insulinę, z której wynika, że stosowanie Glibenese GITS zwiększało wskaźniki insulinowrażliwości obliczone na podstawie relacji glikemii do insulinemii, a także przy zastosowaniu tak zwanego modelu minimalnego [20]. W badaniach tych wykazano również bardzo ważny wpływ Glibenese GITS na utrzymanie masy ciała i rozmieszczenie tłuszczu, zwłaszcza brzuszego, w organizmie, czego często nie udaje się uzyskać, stosując inne pochodne sulfonilomocznika [20]. W badaniach klinicznych wykazano wyraźną przewagę skuteczności terapeutycznej formy GITS glipizydu w porównaniu z formą klasyczną. Szczególną i wysoce znaczącą skuteczność formy GITS stwierdzono u pacjentów ze znacznie niewyrównaną cukrzycą [21].

Leczenie cukrzycy typu 2 u osób starszym i podeszłym wiekiem wymaga szczególnej uwagi i ostrożności. W tych okresach życia należy stosować zarówno inne kryteria wyrównania cukrzycy, jak

i uważniej dobrać preparaty hipoglikemizujące [22]. Skuteczność leczenia Glibenese GITS była jednakowo wysoka w grupach pacjentów powyżej i poniżej 65 roku życia, co wskazuje na przydatność leku w leczeniu cukrzycy u osób w podeszłym wieku [17, 21].

Warto podkreślić zastosowanie Glibenese GITS w leczeniu skojarzonym z innymi lekami przeciw cukrzycowymi. Stwierdzono na przykład dużą skuteczność leczenia skojarzonego z metforminą, wykazując w ciągu 10 tygodni znaczny średni spadek glikemii z około 150 mg/dl do 110 mg/dl po wprowadzeniu takiego skojarzenia w porównaniu ze stosowaną uprzednio monoterapią (ryc. 1) [23]. Glipizyd GITS stosuje się również w terapii łączonej z insuliną. Wpływa on zarówno na poprawę wyrównania cukrzycy po zastosowaniu tej terapii, jak i na zmniejszenie zapotrzebowania na insulinę egzogenną. Szczególnie korzystne było zastosowanie pochodnej sulfonilomocznika, na przykład glipizydu rano, a insuliny NPH w godzinach wieczornych [13]. W badaniach Wright i wsp. [14] wykazano również korzystny efekt łączenia glipizydu z insuliną, zwłaszcza na stopień zapotrzebowania na insulinę, wyraźnie mniejszy w leczeniu skojarzonym [14]. Skuteczność terapii skojarzonej glipizydem i insuliną potwierdzały lepsze wyniki wyrównania cukrzycy, wyrażające się znacząco większą ($p = 0,011$) liczbą pacjentów osiągających HbA_{1c} poniżej 7,0% w porównaniu z grupą leczoną wyłącznie insuliną [14].

Bezpieczeństwo Glibenese GITS było przedmiotem wielu badań. Szczególnie dokładnie oceniano występowanie epizodów hipoglikemii. Powszechnie wiadomo, że wysiłek fizyczny poprawia zużycie glu-

kozy, ale przy długodziałających lekach hipoglikemizujących (np. glibenklamid) często staje się źródłem epizodów hipoglikemii. Badania Glibenese GITS, oceniające spadek glikemii w czasie wysiłku fizycznego, wykazały, że ryzyko hipoglikemii w tych przypadkach było minimalne [24]. Podobnie niespożycie w odpowiednim czasie posiłku mimo zastosowania preparatu, nie powodowało zwiększonej częstości incydentów hipoglikemii, co potwierdza także przydatność leku u osób starszych, które zmieniają pory posiłków [25]. Należy dodać, że w badaniu Burge i wsp. [25] zarówno objawy hipoglikemii (nieprzekraczające kilku procent), jak i bezobjawowa hipoglikemia (2,4–3,4%) występowały ze zbliżoną częstością u osób powyżej i poniżej 65 roku życia. Może to stanowić ważną dodatkową przesłankę, pozwalającą zalecać lek także osobom w starszym wieku [22, 25]. Należy podkreślić, że poza wyraźnie większym ryzykiem hipoglikemii przy stosowaniu glibenklamidu, glipizyd charakteryzował się zbliżonym do innych pochodnych sulfonylomocznika stopniem tego ryzyka [26].

Glibenese GITS szczególnie wnikliwie przebadano pod kątem wpływu terapii tym preparatem na jakość życia (QoL, *quality of life*) chorych na cukrzycę typu 2. Wykazano, że leczenie nim w miarę uzyskiwania obniżenia glikemii poprawiało wskaźniki QoL. W powyższej ocenie brano pod uwagę takie elementy, jak: nastrój, chęć do pracy, odczuwanie dolegliwości związanych z chorobą, ogólne poczucie zdrowia, zmiany czynności poznawczych itp. W badaniach zastosowano mierniki statystyczne do parametrów psychologicznych i znaleziono istotny statystycznie związek między obniżaniem odsetka HbA_{1c} uzyskanym dzięki zastosowaniu Glibenese GITS a parametrami QoL [27]. Ponadto wykazano związek między wyrównaniem cukrzycy przy stosowaniu Glibenese GITS a zatrudnieniem, przebiegiem pracy, nieobecnością w pracy czy okresami mniej wydajnej pracy zawodowej. Po 15 tygodniach badania wykazano na przykład znamienne (p < 0,05), korzystną różnicę w zakresie nieobecności w pracy, gdy porównano Glibenese GITS i placebo [27]. Metodyka wspomnianej pracy może być wzorem warsztatowym dla badań nad zmianami QoL u chorych na cukrzycę typu 2, leczonych preparatami hipoglikemizującymi.

Badania dotyczące akceptacji leku i realizacji zaleceń lekarskich (*compliance*) wykazały również znaczną przydatność Glibenese GITS w tym zakresie [28]. Ponadto udowodniono przydatność ekonomiczną wprowadzenia leczenia glipizydem o powolnym uwalnianiu [28].

Niezwykle ważnym aspektem oceny preparatów hipoglikemizujących jest ich działanie plejotropowe. Ten dodatkowy efekt działania pochodnych sulfonylomocznika w cukrzycy typu 2 ma szczególne znaczenie w przypadku wyboru leku hipoglikemizującego, uwzględniającego także inne różnorodne uwarunkowania kliniczne w cukrzycy typu 2. W działaniu Glibenese GITS należy podkreślić efekt hipolipemizujący tego preparatu. We wspomnianym badaniu Blonde i wsp. [21], obejmującym dużą liczbę pacjentów, w 594 przypadkach wykazano poprawę profilu lipidowego, wyrażającą się znamionym (p < 0,05) obniżeniem cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji LDL oraz wzrostem, wprawdzie niewielkim, ale znamionym (p < 0,001), cholesterolu frakcji HDL. Wyrównaniu glikemii towarzyszyło także istotne obniżenie stężenia triglicerydów [21].

Bardzo ważnym dodatkowym kierunkiem działania biologicznego pochodnych sulfonylomocznika jest wpływ na układ krzepnięcia i fibrynolizy. Ten ostatni efekt jest szczególnie widoczny przy działaniu glipizydu i może wskazywać na istotne jego działanie na funkcję śródbłonna. Wykazano, że glipizyd zwiększał ponad 5-krotnie aktywność aktywatora plazminogenu, podczas gdy na przykład glibenklamid — 1,33-krotnie, a chlorpropamid — 3,42-krotnie [29]. Wskazuje to, że glipizyd, poza działaniem hipoglikemizującym, może mieć wyraźny wpływ przeciwzakrzepowy, co w wypadku trombofilii w cukrzycy typu 2 jest działaniem bardzo pożądanym.

Podsumowanie

Zgodnie z wytycznymi nowoczesnego leczenia cukrzycy typu 2, zarówno do monoterapii, jak i do leczenia skojarzonego, konieczny jest szeroki asortyment leków doustnych. Glibenese GITS ma ważną pozycję wśród pochodnych sulfonylomocznika. Stosowanie leku raz na dobę, które zapewnia skuteczność działania hipoglikemizującego, stwarza dobre warunki w zakresie jakości życia i bezpieczeństwa stosowania oraz umożliwia działanie plejotropowe, między innymi korzystnie wpływając na gospodarkę lipidową i układ krzepnięcia. Jest to więc ważny lek służący do metabolicznego wyrównywania cukrzycy typu 2.

PIŚMIENNICTWO

1. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: 33. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas and insulin compared with conventional treatment and risk of complication in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352: 837–853.

2. European Diabetes Policy Group 1998–1999: Podręczny poradnik postępowania w cukrzycy typu 2. *Med. Prakt.* 1999; 10 (supl.): 16.
3. Trznadel-Morawska I., Małecki M., Sieradzki J.: Próba oceny różnych modeli insulinoterapii w cukrzycy nieinsulinozależnej. *Przegl. Lek.* 1997; 54: 308–313.
4. Ratzmann K.P.: Kumulative Haufigkeit des Sekundarversagens einer Sulfonylharnstofftherapie. *Diabetes Stoffwechsel* 1994; 3: 348–353.
5. Janbon M., Chaptal J., Vedel A., Schaap J.: Accidents hypoglycémiques graves par un sulfonamidothiadiazole. *Montpellier* 1942; 441: 21–32.
6. Franke H., Fuchs J.: Ein neues anti-diabetisches Prinzip. *Dtsch. Med. Wschr.* 1955; 80: 1449–1454.
7. Loubatieres A.: Etude physiologique et pharmacodynamique de certains derives sulfamides hypoglycémisants. *Arch. Int. Physiol.* 1946; 54: 174–182.
8. Loubatieres A.: The hypoglycemic sulfonamides: history and development of the problems from 1942 to 1945. *Ann. New York Acad. Sci.* 1957; 71: 4–18.
9. Sieradzki J.: 40 lat stosowania pochodnych sulfonylomocznika w leczeniu cukrzycy. *Przegl. Lek.* 1996; 53: 641–646.
10. Ashcroft F.M., Gribble F.M.: Tissue-specific effects of sulfonylureas. Lessons from studies of cloned K_{ATP} channels. *J. Diab. Compl.* 2000; 14: 192–201.
11. Sieradzki J.: Zasady i taktyka leczenia cukrzycy typu 2. *Terapia* 2002; 2: 8–11.
12. Sieradzki J.: Combined treatment with insulin and oral agents in type 2 diabetes mellitus. *Dialoque* 1998; 2: 15–18.
13. Yki-Jarvinen H.: Combination therapies with insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 758.
14. Wright A., Burden A.C.F., Paisey R.B., Cull C.A., Holman R.R.: Sulfonylurea inadequacy. Efficacy of addition of insulin over 6 years in patients with type 2 diabetes in the U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS 57). *Diabetes Care* 2002; 25: 330–336.
15. Schatz H., Laube H., Sieradzki J., Kamenisch W., Pfeiffer E.F.: Long-term actions of sulfonylureas on (pro)-insulin biosynthesis and secretion. II. Studies after administration of tolbutamide and glybenclamide to rats in vivo. *Horm. Met. Res.* 1978; 10: 23–29.
16. Grzeszczak W.: Poprawa skuteczności leczenia chorych na cukrzycę typu 2 po wprowadzeniu glipizydu w formie wolno uwalnianej — Glibenese GITS. *Diabetol. Prakt.* 2001; 2: 175–181.
17. Berelowitz M., Fischette C., Cefalu W., Schade D.S., Sutfin T., Kourides I.A.: Comparative efficacy of a once-daily controlled release formulation of glipizide and immediate-release glipizide in patients with NIDDM. *Diabetes Care* 1994; 17: 1460–1464.
18. Simonsen D.C., Kourides I., Fischette C.: Efficacy and safety of glipizide — GITS in the treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1994; 43 (supl. 1): 63 (streszczenie).
19. Berelowitz M.: Contrasting influences of glipizide GITS and glyburide on fasting and post sustacal glycemia: glucose production and 24h glucose/insulin profiles in NIDDM. *Diabetes* 1996; 45 (supl. 2): 285 (streszczenie).
20. Cefalu W.T., Bell-Farrow A., Wang Z.Q., Mc Bride D., Dalgleish D., Terry J.G.: Effect of glipizide GITS on insulin sensitivity, glycemic indices and abdominal fat composition in NIDDM. *Drug Develop. Res.* 1998; 44: 1–7.
21. Blonde L., Guthrie R.D., Tive L., Fischette C.: Glipizide GITS is effective and safe in a wide range of NIDDM patients: results of a double-blind placebo-controlled efficacy and safety trial. *Diabetologia* 1996; 39 (supl. 1): A231.
22. Sieradzki J.: Cukrzyca u ludzi w wieku podeszłym. *Gerontol. Pol.* 1998; 6: 13–21.
23. Cefalu W.T., Bell-Farrow A.D., Wang Z.Q. i wsp.: Combination glipizide GITS/Metformin normalizes glucose and improves insulin sensitivity in hyperinsulinemic moderately well controlled NIDDM. *Diabetes* 1996; 45 (supl. 2): 742, 201A (streszczenie).
24. Riddle M.C., Mc Daniel P.A., Tive L.A.: Glipizide — GITS does not increase the hypoglycemic effect of mild exercise during fasting in NIDDM. *Diabetes Care* 1997; 20: 992–994.
25. Burge M.R., Schmitz-Florentino K., Fischette C., Qualls C.R., Schade D.S.: A prospective trial of risk factors for sulfonylurea-induced hypoglycemia in type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 1998; 279: 137–143.
26. Van Staa T., Abenhaim L., Monette J.: Rates of hypoglycemia in users of sulfonylureas. *J. Clin. Epidemiol.* 1997; 50: 735–741.
27. Testa M.A., Simonson O.C.: Health economic benefits and quality of life during improved glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled, double-blind trial. *JAMA* 1998; 280: 1490–1496.
28. Leaf E., King J.O.: Patient outcomes after formulary conversion from immediate-release to extended glipizide tablets. *Am. J. Health — Syst. Pharm.* 1999; 56: 454–456.
29. Kuo B-S., Korner G., Bjornsson T.D.: Effects of sulfonylureas on the synthesis and secretion of plasminogen activator from bovine aortic endothelial cells. *J. Clin. Invest.* 1988; 81: 730–737.

