

Bogumił Wolnik

Katedra i Klinika Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

# Gliklazyd MR 60 mg — skuteczność i poprawa współpracy z pacjentem z cukrzycą typu 2

Gliclazide MR 60 mg — efficacy and better compliance in type 2 diabetic patients

## STRESZCZENIE

Cukrzyca typu 2 jest coraz poważniejszym problemem współczesnej medycyny. Pojawiają się coraz liczniejsze dowody na to, że bardzo dobra kontrola glikemii wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka powikłań mikro- oraz makronaczyniowych w tej chorobie. Wyzwaniem współczesnej diabetologii jest więc wypracowanie takich schematów terapeutycznych, aby w jak największej grupie pacjentów uzyskać bardzo dobre wyniki kontroli metabolicznej. W wypracowanych schematach terapeutycznych organizacji międzynarodowych, a także Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego pochodne sulfonilomocznika cały czas zajmują bardzo ważną pozycję. Wśród leków tej grupy szczególne miejsce zajmuje gliklazyd MR. Lek ten charakteryzuje się dużą skutecznością metaboliczną, a także bardzo wysokim profilem bezpieczeństwa z niewielkim ryzykiem hipoglikemii. Skuteczność, bezpieczeństwo oraz liczne korzystne działania dodatkowe (plejotropowe) tego leku zostały wykazane w licznych badaniach klinicznych. Zalety tego preparatu zostały także potwierdzone w jednej z największych prób klinicznych przeprowadzonych u chorych na cukrzycę typu 2 — badaniu ADVANCE. Wyniki tych badań sugerują, że gliklazyd MR powinien być brany pod uwagę w różnych schematach terapeutycznych u pacjentów z cukrzycą typu 2. (Diabet. Klin. 2012; 1, 6: 239–245)

Adres do korespondencji:  
 dr n. med. Bogumił Wolnik  
 Katedra i Klinika Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii  
 Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego  
 ul. Dębinki 7c, 80-952 Gdańsk  
 e-mail: bwolnik@gumed.edu.pl  
 Diabetologia Kliniczna 2012, tom 1, 6, 239–245  
 Copyright © 2012 Via Medica  
 Nadesłano: 07.01.2013

Przyjęto do druku: 04.02.2013

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 2, pochodne sulfonilomocznika, gliklazyd, śmiertelność z przyczyn ogólnych i sercowo-naczyniowych, hipoglikemia, badanie ADVANCE

## ABSTRACT

Type 2 diabetes is a growing problem of modern medicine. There is an increasing number of evidences that very good glycaemic control is associated with a reduced risk of micro- and macrovascular long-term complications. The challenge of today's diabetology is therefore the development of such therapeutic regimens that would secure very good results of metabolic control for the widest range of patients. In recommended therapeutic regimens of international organisations, as well as the Polish Diabetes Association, sulfonylureas still have a very important position. The special place among drugs in this group occupies gliclazide MR. This drug is evaluated as highly effective and very safe, with a low risk of hypoglycemia. Efficacy, safety, and numerous additional beneficial (pleiotropic) effects of the drug have been shown in numerous clinical studies. The advantages of this formulation were finely confirmed in one of the most major clinical trials conducted in type 2 diabetes patients — ADVANCE study. The results of these studies suggest that gliclazide MR should be taken into account in various therapeutic regimens in type 2 diabetes patients. (Diabet. Klin. 2012; 1, 6: 239–245)

Key words: type 2 diabetes, sulfonylureas, gliclazide, total mortality and cardiovascular mortality, hypoglycemia, ADVANCE study

## Wstęp

W ciągu ostatnich kilku lat możliwości terapii cukrzycy typu 2 znacznie się zwiększyły dzięki wprowadza-

dzeniu do terapii cukrzycy grupy leków inkretynowych, a w ostatnich miesiącach inhibitorów SGLT-2, czyli gliflozyn. W leczeniu cukrzycy, oprócz terapii niefarmakologicznej, metformina cały czas pozostaje podstawą terapii. W wielu nowych zaleceniach, w tym także w zaleceniach Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) na rok 2012 [1], dotyczących postępowania w hiperglikemii, stosowanie leków inkretynowych znalazło się już na drugim etapie terapii w połączeniu z metforminą, a w przypadku nietolerancji tego leku nawet w monoterapii (tylko te preparaty, które mają takie wskazanie rejestracyjne). Warto jednak się zastanowić, czy oznacza to, że pozostałe „starsze” i doskonale poznane leki hipoglikemizujące, przede wszystkim pochodne sulfonylomocznika, należy już powoli wycofywać z użycia na korzyść nowych preparatów. Należy pamiętać, że wiele leków — nie tylko hipoglikemizujących — dopiero po latach stosowania ujawniło wiele potencjalnie groźnych działań niepożądanych, co w przypadku niektórych z nich doprowadziło nawet do wycofania z użycia. Przykładem takich leków są niektóre preparaty z grupy glitazonów. Ponadto należy brać pod uwagę znane powiedzenie, że najlepiej działają te leki, które są przyjmowane. Jest to szczególnie istotne w realiach leczenia cukrzycy w Polsce. Znacznie wzrosły koszty zdecydowanej większości leków, co niestety doprowadziło do sytuacji, że wielu chorych nie stać nawet na najtańsze preparaty, a nowe grupy leków pozostają niedostępne cenowo dla zdecydowanej większości pacjentów. W najnowszych wspólnych zaleceniach *American Diabetes Association* (ADA) i *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) dotyczących postępowania w hiperglikemii autorzy w wyborze leku uwzględniają nie tylko bezpieczeństwo czy skuteczność danej grupy leków (która w przypadku pochodnych sulfonylomocznika oceniana jest jako wysoka), ale także aspekty finansowe, co w przypadku krajów mniej zamożnych, do których można zaliczyć także Polskę, ma kluczowe znaczenie [2].

### Mechanizm działania pochodnych sulfonylomocznika

Pochodne sulfonylomocznika stosuje się w leczeniu cukrzycy typu 2 od ponad 60 lat. Leki te wywodzą się z rodziny sulfonamidów powszechnie stosowanej w zakażeniach. Spośród bardzo licznej grupy pochodnych sulfonylomocznika w terapii cukrzycy wykorzystuje się tylko kilkanaście związków. Wszystkie leki z tej grupy mają ogólny wzór chemiczny R1-SO<sub>2</sub>NHOCNH-R2. Do leków pierwszej generacji zalicza się związki, w których na końcu R1 występuje pierścień fenolowy, a na końcu R2 pierścień alifatyczny. Do leków pierwszej generacji należą chlorpropamid i tolbutamid, których praktycz-

nie już się nie stosuje ze względu na wysokie ryzyko działań niepożądanych. Leki drugiej generacji zarówno na końcu R1, jak i R2 mają pierścienie aromatyczne, co powoduje ich większą swoistość wiązania z podjednostką SUR kanału potasowego na komórkach beta wysp trzustkowych oraz większą siłę działania. Do leków drugiej generacji zalicza się między innymi glibenklamid, glipizyd, glikwidon, glimepiryd oraz gliklazyd. Podstawowym mechanizmem działania tej grupy leków jest zwiększenie wydzielania insuliny. Leki te działają po związaniu się z podjednostką regulacyjną SUR kanału potasowego ATP-zależnego zlokalizowanego między innymi na komórkach beta trzustki. Kanał potasowy składa się z 2 podjednostek: podjednostki Kir 6.x tworzącej światło kanału i podjednostki regulacyjnej SUR będącej receptorem dla pochodnych sulfonylomocznika. Jeden kanał potasowy jest utworzony przez 4 podjednostki KIR oraz 4 podjednostki SUR. Opisano 2 ważne geny dla podjednostki tworzącej światło kanału potasowego: Kir 6.1 i Kir 6.2. Sklonowano także 2 geny kodujące podjednostkę regulacyjną: SUR1 oraz SUR2. Wykazano, że pochodne sulfonylomocznika oddziałują na kanał potasowy w 2 miejscach: w miejscu o niskim powinowactwie, zlokalizowanym na Kir 6.2, i w miejscu o wysokim powinowactwie, zlokalizowanym na SUR. Receptory te wykazują dużą swoistość dla wiązania pochodnych sulfonylomocznika drugiej generacji. Połączenie pochodnych sulfonylomocznika z receptorami SUR1 zamyka kanał potasowy, prowadząc w efekcie do depolaryzacji błony komórkowej, napływu jonów wapnia do komórki i wydzielania insuliny. Receptory dla pochodnych sulfonylomocznika strukturalnie połączone z kanałami potasowymi znajdują się nie tylko w komórkach beta trzustki (podjednostka SUR1 receptora), ale i w innych tkankach, między innymi w mięśniu serca, mięśniach szkieletowych i mięśniach gładkich naczyń (SUR2A, SUR2B). Ich rola jest zróżnicowana, choć uważa się, że są odpowiedzialne za utrzymanie potencjału spoczynkowego komórki [3, 4].

O sile i czasie działania pochodnych sulfonylomocznika decyduje nie tylko powinowactwo do receptora, ale także miejsce tego wiązania i jego kinetyka. Silne i długotrwałe działanie hipoglikemizujące glibenklamidu wynika z nieodwracalnego wiązania się z błonowym receptorem SUR1 za pośrednictwem zarówno grupy benzamidowej, jak i sulfonylomocznikowej tego preparatu. W przeciwieństwie do glibenklamidu, gliklazyd niemający grupy benzamidowej łączy się swoiście z receptorem SUR1 w trzustce tylko za pośrednictwem grupy sulfonylomocznikowej i dzięki temu łatwo i szybko dysocjuje od receptora — powoduje to krótsze i szybsze wydzielanie insuliny.

Oprócz bezpośredniego działania hipoglikemizującego za pomocą zwiększenia wydzielania insuliny

przez komórki beta trzustki leki te wykazują zróżnicowane działania pozatrzustkowe. Działania te obejmują różnoraki wpływ na hepatocyty, komórki mięśni szkieletowych oraz komórki tłuszczowe. Sugeruje się, że pozatrzustkowe działania pochodnych sulfonilomocznika przyczyniają się do zmniejszenia insulinooporności tkanek obwodowych oraz do zwiększenia liczby receptorów insulinowych, prowadząc do zwiększenia insulino-wrażliwości i potęgowania działania hipoglikemizującego.

### Działania plejotropowe gliklasydu

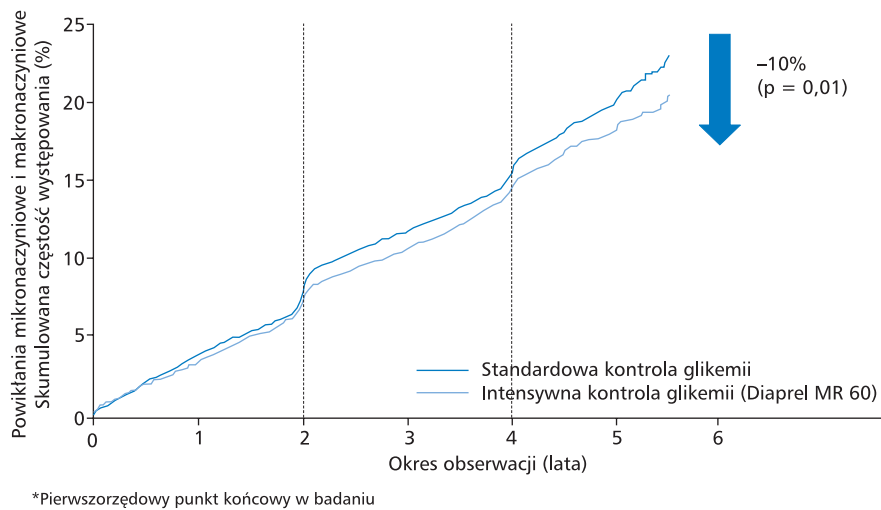
Unikatowa budowa chemiczna gliklasydu warunkuje jego wyraźną odrębność zarówno pod względem oddziaływania na receptory zlokalizowane w komórkach beta trzustki (co już opisano), jak i licznych działań pozatrzustkowych. Szczególnie istotne są działania plejotropowe, do których należą: zmniejszenie stresu oksydacyjnego i zmiatanie wolnych rodników, korzystny wpływ na profil lipidowy, stymulacja fibrynolizy, ograniczenie reaktywności płytek krwi, zwiększenie wrażliwości tkanek obwodowych na działanie insuliny, poprawa funkcji śródbłonna naczyniowego [5–8]. Ponadto stwierdzono zmniejszenie stężenia markerów procesu zapalnego (TNF alfa, *tumor necrosis factor alpha*) i wzrost stężenia adiponektyny, co prawdopodobnie wpływa na zmniejszenie insulinooporności [9]. Działania plejotropowe gliklasydu mogą istotnie wpływać na ryzyko postępu zmian naczyniowych w cukrzycy. W badaniach Katakami i wsp. [10] wykazano na przykład ograniczanie progresji zmian miażdżycowych na podstawie oceny grubości intima-media tętnic szyjnych u pacjentów stosujących gliklasyd w porównaniu z glibenklamidem.

Istotnym problemem we współczesnej diabetologii jest ochrona komórek beta. W wielu badaniach wykazano, że postępująca wraz z czasem trwania cukrzycy dysfunkcja komórek beta jest jednym z czynników doprowadzających do pogorszenia wyrównania cukrzycy. Działanie antyoksydacyjne gliklasydu zmniejsza apoptozę komórek beta wywołaną działaniem hiperglikemii, co może wpływać ochronnie na aparat wyspowy trzustki i w konsekwencji hamować postępującą niewydolność komórek beta i opóźniać konieczność leczenia insuliną [11–13]. Wszystkie te dodatkowe działania gliklasydu w połączeniu ze skutecznym obniżaniem glikemii wpływają na poprawę kontroli glikemii i redukcję ryzyka wystąpienia i progresji powikłań naczyniowych cukrzycy.

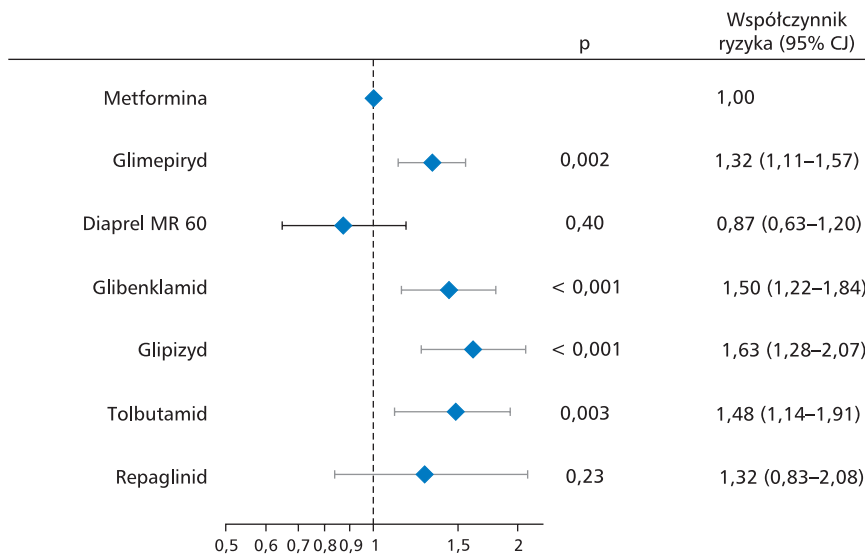
### Skuteczność gliklasydu oceniana na podstawie badań klinicznych

Gliklasyd jest zdecydowanie najlepiej przebadaną pochodną sulfonilomocznika zarówno w warunkach eksperymentalnych, jak i klinicznych. Jednym z kluczo-

wych badań klinicznych, które istotnie wpłynęło na nowe sformułowanie zaleceń dotyczących postępowania terapeutycznego w cukrzycy typu 2, było badanie *Action in Diabetes and Vascular Disease* (ADVANCE), w którym osiowym lekiem hipoglikemizującym w grupie pacjentów leczonych intensywnie był gliklasyd. Badanie to było największą przeprowadzoną dotąd prospektywną próbą kliniczną dotyczącą cukrzycy typu 2 [14]. W sumie w badaniu tym objęto obserwacją 11 140 chorych, w tym 604 pacjentów z 17 ośrodków w Polsce. Średnia wieku chorych włączonych do badania wynosiła 66 lat, ze średnim 8-letnim czasem trwania cukrzycy, z wyjściowym stężeniem hemoglobiny glikowanej ( $HbA_{1c}$ ) równym 7,5%. W badaniu tym pacjenci zostali losowo przypisani do intensywnego leczenia (docelowe stężenie  $HbA_{1c} < 7\%$ ) lub standardowej terapii (docelowy odsetek  $HbA_{1c}$  zgodny z miejscowymi wytycznymi). Głównymi punktami końcowymi były: łączna częstość występowania poważnych incydentów sercowo-naczyniowych (zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych), a także częstość występowania głównych incydentów mikronaczyniowych (nefropatia i retinopatia) ocenianych oddzielnie i łącznie. Na koniec średnio 5-letniej obserwacji odsetek  $HbA_{1c}$  był istotnie niższy w grupie leczonej intensywnie w porównaniu z grupą leczoną standardowo (6,6% vs 7,3%). W grupie leczonej intensywnie incydenty mikro- i makronaczyniowe występowały łącznie rzadziej (18,1% vs 20,0%; HR 0,90;  $p = 0,01$ ) w porównaniu z grupą leczoną standardowo, podobnie jak powikłania mikronaczyniowe oceniane oddzielnie (9,4% vs 10,9%; HR 0,86;  $p = 0,01$ ). Redukcja powikłań mikronaczyniowych w grupie intensywnej kontroli glikemii zależała przede wszystkim od zmniejszenia częstości nefropatii (4,1% vs 5,2%; HR 0,79,  $p = 0,006$ ) bez wyraźnego wpływu na redukcję retinopatii ( $p = 0,50$ ). Umieralność była nieco niższa w grupie leczonej intensywnie (8,9% vs 9,6%; HR 0,93;  $p = 0,3$ ). Incydenty ciężkiej hipoglikemii częściej występowały w grupie intensywnej (2,7% vs 1,5%; HR 1,86;  $p < 0,001$ ). Wyniki badania ADVANCE nie potwierdziły hipotezy, że intensywna kontrola glikemii zmniejsza ryzyko powikłań makronaczyniowych, choć należy zaznaczyć pojawiający się pozytywny trend w tym kierunku (HR 0,88;  $p = 0,12$ ) (ryc. 1). Na wyniki tej próby należy spojrzeć także przez pryzmat wyników uzyskanych w innych badaniach opublikowanych w podobnym czasie — badaniach *Action to Control Cardiovascular Risk In Diabetes* (ACCORD) oraz *Veteran Affairs Diabetes Trial* (VADT) [15, 16]. Badanie ACCORD zakończono przedwcześnie, ponieważ zauważono zwiększoną śmiertelność [1,41 vs 1,14%/rok; 257 vs 203 zgony w czasie średnio 3,5-roczej obserwacji; ry-



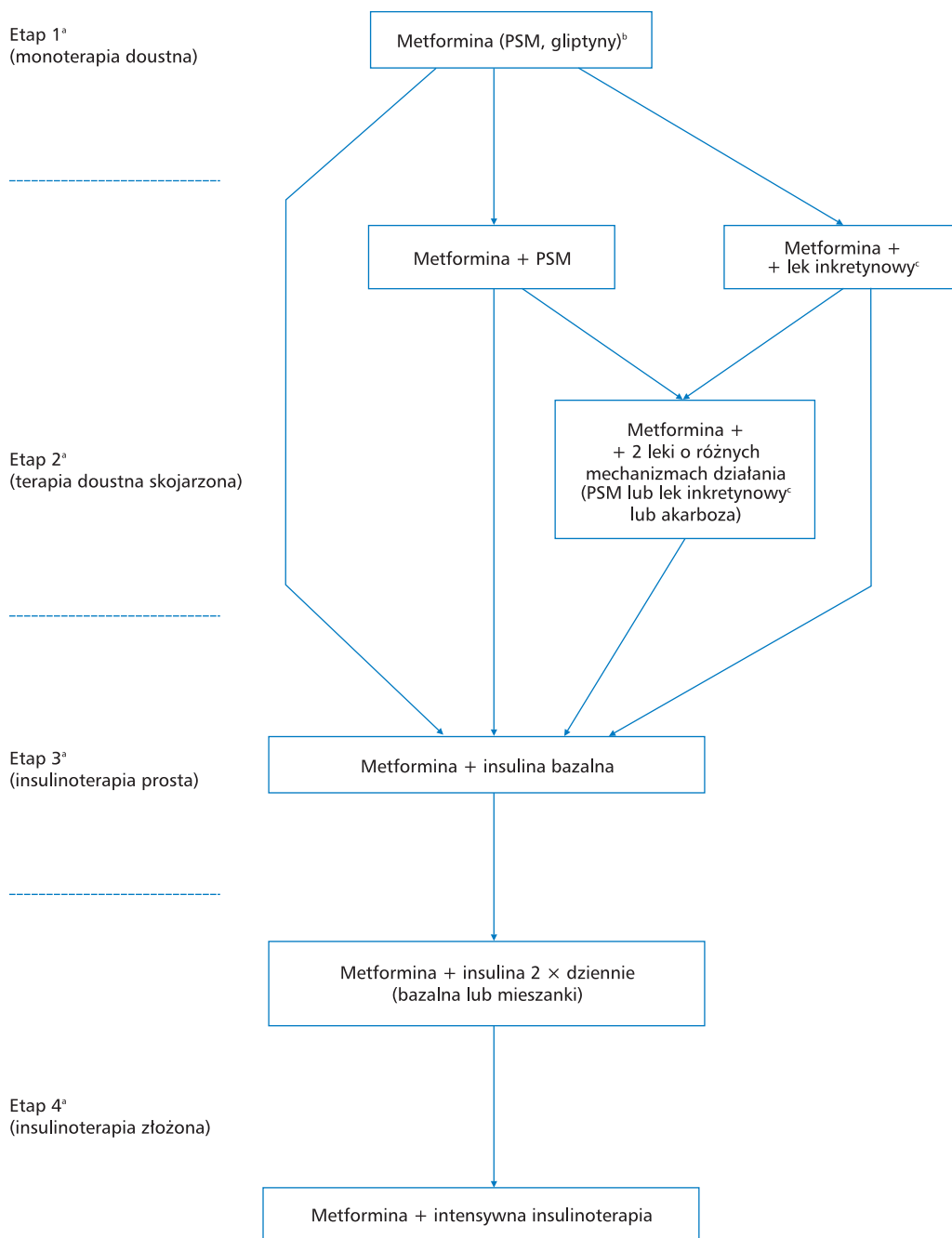
Rycina 1. Badanie ADVANCE — skumulowana częstość występowania powikłań mikro- i makronaczyniowych



Rycina 2. Ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Gliklazyd MR — jedyna pochodna sulfonilomocznika redukująca ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych — Schramm i wsp. [19]

zyko względne (HR, *hazard ratio*) 1,22; 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*) 1,01–1,46] w podgrupie pacjentów leczonych intensywnie (cel leczenia HbA<sub>1c</sub> < 6%). Podobnie w badaniu VADT w grupie leczonej intensywnie stwierdzono większą liczbę zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych w porównaniu z grupą leczoną standardowo (38 vs 29, nagła śmierć 11 vs 4), choć różnica ta nie osiągnęła znaczenia statystycznego. W przeciwieństwie do przedstawionych wyników, w badaniu ADVANCE nie stwierdzono, aby w podgrupie pacjentów leczonych intensywnie występowało większe ryzyko zgonu. Potencjalnych przyczyn różnic w wynikach tych badań może być wiele. Podkreśla

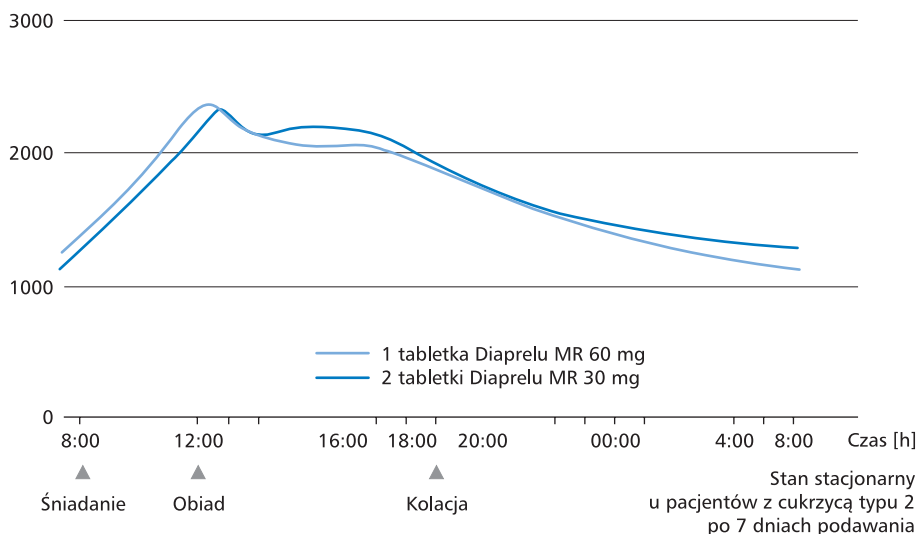
się, że pacjenci zakwalifikowani do tych badań w niewielkim stopniu różnili się wyjściowym wiekiem, czasem trwania cukrzycy, czy też odsetkiem HbA<sub>1c</sub> na początku obserwacji. Jednakże bardzo mocno należy podkreślić, że analizując wyniki omawianych prób klinicznych, zauważono związek między zwiększoną śmiertelnością a ryzykiem hipoglikemii, przyrostem masy ciała, czy też szybkością uzyskania poprawy metabolicznej ocenianej za pomocą odsetka HbA<sub>1c</sub>. W badaniu ADVANCE ryzyko ciężkiej hipoglikemii było zdecydowanie najniższe w porównaniu z badaniami ACCORD i VADT mimo uzyskania na końcu badania bardzo dobrej kontroli metabolicznej cukrzycy w grupie leczonej intensywnie (HbA<sub>1c</sub> — 6,6%).



**Rycina 3.** Praktyczny algorytm farmakoterapii cukrzycy typu 2; <sup>a</sup>na każdym etapie leczenia zalecana jest modyfikacja stylu życia; <sup>b</sup>wskazania do PSM i gliptyn w monoterapii; <sup>c</sup>agonista receptora GLP-1 lub gliptyna; PSM — pochodna sulfonilomocznika

Podobnie analizując wyniki dotyczące masy ciała w badaniu ADVANCE, nie zanotowano w czasie 5,5 roku intensywnego leczenia przyrostu masy ciała, mimo że aż 70% pacjentów przyjmowało na końcu badania dawkę gliklasydu 120 mg [17]. Należy jeszcze podkreślić, że cel leczenia w grupie leczonej intensywnie osiągnięto po dłuższym czasie w ADVANCE, co dodatkowo wpłynęło na bezpieczeństwo terapii.

Bezpieczeństwo terapii gliklasydem potwierdzono także w analizie duńskich rejestrów krajowych opublikowanych przez Johnsen i wsp. [18] i Schramm i wsp. [19]. W pierwszej publikacji wykazano, że zastosowanie nowych pochodnych sulfonilomocznika, do których należy między innymi gliklasyd, w porównaniu ze starymi preparatami tej grupy (tolbutamid, glipizyd, glibenklamid) wiązało się z mniejszym ryzykiem wystą-



Rycina 4. Stężenie glikozydu (mg/l) przed zmianą leku z Diaprelu MR 30 mg na Diaprel MR 60 mg i po jego zmianie

pienia zawału serca. W badaniach Schramm i wsp. [19] porównano umieralność i ryzyko sercowo-naczyniowe związane z monoterapią dostępnymi preparatami z grupy pochodnych sulfonilomocznika, w porównaniu z metforminą, u pacjentów z niskim i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, określanym na podstawie wywiadu w kierunku przebytego zawału serca. Wydaje się, że monoterapia preparatami sulfonilomocznika, takimi jak glimepiryd, glibenklamid, glipizyd, tolbutamid, wiąże się ze wzrostem umieralności i ryzyka sercowo-naczyniowego w porównaniu z metforminą. Jedynym preparatem z grupy pochodnych sulfonilomocznika, w którego przypadku nie stwierdzono wzrostu umieralności i ryzyka sercowo-naczyniowego i wykazano podobny do metforminy profil bezpieczeństwa, był gliklazyd (ryc. 2).

### Miejsce pochodnych sulfonilomocznika w aktualnych wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego

Zgodnie z aktualnymi zaleceniami PTD dotyczącymi leczenia hiperglikemii lekiem pierwszego rzutu u większości pacjentów powinna być metformina (ryc. 3). Pochodne sulfonilomocznika mogą stanowić alternatywę dla metforminy u pacjentów bez otyłości, z przeciwwskazaniami do stosowania metforminy lub jej nietolerancją. Skuteczność w monoterapii metforminy jest ograniczona. W codziennej praktyce lekarze są zmuszeni stosunkowo szybko intensyfikować leczenie z powodu braku uzyskania docelowych parametrów gospodarki węglowodanowej. Do tej pory najczęstszym połączeniem dwulekowym w Polsce była kombinacja metforminy i pochodnych sulfonilomocznika. Obecnie

dla tego połączenia w praktyce klinicznej nie ma innej alternatywy z powodu kosztów terapii i u większości chorych taki sposób leczenia trzeba będzie nadal wybierać. W wyborze preparatu należy się kierować profilem bezpieczeństwa leku, a przede wszystkim jak najmniejszym ryzykiem hipoglikemii i przyrostu masy ciała. Gliklazyd MR spełnia te wszystkie wymogi.

Dodatkowo niezwykle istotną kwestią w wyborze preparatu jest *compliance*, czyli poziom współpracy pacjenta. *Compliance* zależy między innymi od liczby tabletek leku używanych na co dzień przez pacjentów oraz od dawkowania raz na dobę. W tym kontekście wprowadzenie do użytku preparatu Gliklazydu MR w dawce 60 mg jest bardzo wygodne dla chorych, dodatkowo przejście na tę terapię z dawki 30 mg jest bardzo proste i — jak wykazano — poprawia współpracę w długoterminowym leczeniu cukrzycy (ryc. 4).

### Podsumowanie

Skuteczna kontrola glikemii nadal pozostaje wyzwaniem współczesnej diabetologii mimo wprowadzania nowych grup leków. Rozpoczynanie farmakoterapii cukrzycy typu 2 z zastosowaniem metforminy w większości przypadków nie budzi kontrowersji. Intensyfikacja leczenia wiąże się jednak z koniecznością wyboru między lekami doustnymi należącymi do różnych grup a insuliną. W wyborze należy się kierować skutecznością obniżania glikemii, różnorodnie pojętym bezpieczeństwem terapii uwzględniającym ryzyko hipoglikemii, przyrost masy ciała, ryzyko sercowo-naczyniowe, czy też odległe skutki terapii. Jednym z elementów, które należy brać pod uwagę w wyborze kolejnego preparatu, powinny być aspekty finansowe związane z kosztami terapii ponoszonymi



przez pacjentów. W tym kontekście wybór jako kolejnego leku Gliklazydu MR, pochodnej sulfonylomocznika o bardzo wysokim profilu bezpieczeństwa, wydaje się rozsądnym i skutecznym rozwiązaniem.

## PIŚMIENNICTWO

- Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2012. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetologia Kliniczna* 2012; 1 (supl. A).
- Silvio E., Inzucchi M.D. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012; 35.
- Sieradzki J. (red.). *Cukrzyca*. Via Medica, Gdańsk 2006.
- Grzeszczak W. (red.). *Farmakoterapia w cukrzycy*. Via Medica, Gdańsk 2010.
- Ceriello A. Effects of gliclazide beyond metabolic control. *Metabolism Clinical and Experimental* 2006; 55 (supl. 1): S10–S15.
- Gribble F.M., Reimann F. Sulphonylurea action revisited: the post-cloning era. *Diabetologia* 2003; 46: 875–891.
- O'Brien R.C., Luo M., Balazs N., Mecuri J. *In vitro* and *in vivo* antioxidant properties of gliclazide. *J. Diabetes Complications* 2000; 14: 201–206.
- Vallejo S., Angulo J., Peiró C., i wsp. Highly glycosylated oxyhaemoglobin impairs nitric oxide relaxation in human mesenteric microvessels. *Diabetologia* 2000; 43: 83–90.
- Drzewoski J., Zurawska-Klis M. Effect of gliclazide modified release on adiponectin, interleukin-6, and tumor necrosis factor- $\alpha$  plasma levels in individuals with type 2 diabetes mellitus. *Curr. Med. Res. Opin.* 2006; 22; 10: 1921–1926.
- Katakami N., Yamasaki Y., Hayaishi-Okano R. i wsp. Metformin or gliclazide, rather than glibenclamide, attenuate progression of carotid thickness in subjects with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2004; 47: 1906–1913.
- Del Guerra S., Grupillo M., Masini M. i wsp. Gliclazide protects human islet  $\beta$ -cells from apoptosis induced by intermittent high glucose. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2007; 23: 234–238.
- Satoh J., Takahashi K., Takizawa Y. i wsp. Secondary sulfonylurea failure: comparison of period until insulin treatment between diabetic patients treated with gliclazide and glibenclamide. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2005; 70: 291–297.
- Sawada F., Inoguchi T., Tsubouchi H. i wsp. Differential effect of sulfonylureas on production of reactive oxygen species and apoptosis in cultured pancreatic  $\beta$ -cell line, MIN6. *Metabolism Clinical and Experimental* 2008; 57: 1038–1045.
- The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2560–2572.
- The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2545–2559.
- Duckworth W., Abraira C., Moritz T. i wsp. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 12: 17.
- ADVANCE Collaborative Group. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2010; 89: 126–133.
- Johnsen S.P., Monster T.B.M., Olsen M.L. i wsp. Risk and short term prognosis of myocardial infarction among users of anti-diabetic drugs. *American Journal of Therapeutics* 2006; 13: 134–140.
- Schramm T.K., Gislason G.H., Vaag A. i wsp. 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: 1900–1908.