

**Secretaria Municipal de Saúde
Departamento de Assistência Farmacêutica
Comissão Permanente de Farmácia e Terapêutica (CFT)**

SULFONIUREIAS (GLIBENCLAMIDA X GLICLAZIDA)

As sulfonilureias (SU) representam uma classe de medicamentos utilizados no tratamento do diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Agem estimulando a liberação de insulina pelas células beta pancreáticas. SU chamadas de primeira geração (clorpropamida e tolbutamida) estão em franco desuso devido a sua segurança. Glipizida, glibenclamida, gliclazida e glimepirida são chamadas SU de segunda geração¹. De acordo com a farmacocinética, glibenclamida e glimepirida podem ainda ser alocadas no grupo de “longa duração”, assim como glipizida e gliclazida num grupo de “curta duração” de ação². A SU glibenclamida está disponível na Relação Municipal de Medicamentos Essenciais (REMUME) do município de Florianópolis.

O objetivo deste parecer é avaliar a literatura científica sobre a segurança de duas SU, glibenclamida e gliclazida, no atendimento do paciente com DM2 na rede municipal de Florianópolis. Para isto, foi utilizada a estratégia PICO: **P** – pessoas com DM2 em uso de farmacoterapia oral; **I** – glibenclamida ou gliclazida; **C** – placebo, glibenclamida ou gliclazida isoladas ou em associação com metformina; **O** – hipoglicemia, síndrome coronariana aguda, acidente vascular cerebral, mortalidade cardiovascular, mortalidade geral.

Realizamos pesquisa na base de dados Medline, via Pubmed, no dia 6 de agosto de 2018 com os seguintes descritores (Glybenclamide or Glibenclamide or glyburide) (gliclazide or gliclazida) e os limites *observational study, randomized controlled trial* e *systematic reviews*. Total de 48 artigos. Trinta e seis excluídos após leitura do título. Seis artigos excluídos após leitura do abstract e 1 após leitura do texto completo. Restaram cinco artigos. Um ensaio clínico foi excluído por ter sido incluído em outras revisões sistemáticas. Quatro artigos foram incluídos após revisão bibliográfica dos estudos selecionados. Desta forma, por esta base de dados, foram 8 artigos incluídos.

Feita busca no dia 13 de agosto de 2018 na base de dados NHS Evidence (<https://www.evidence.nhs.uk/>) com os descritores: (glybenclamide or glibenclamide or glyburide), (gliclazide or gliclazida or gliklazide) e filtros revisão sistemática, sumários de evidência e estudos primários resultou em 80 artigos. Sessenta e oito excluídos após leitura do título, 3 após leitura do abstract e 5 após leitura do texto completo. Restaram quatro artigos.

Procura no dia 13 de agosto de 2018, na Biblioteca Virtual em Saúde com os descritores ((Glybenclamide or Glibenclamide or glyburide))) AND (tw:((gliclazide or glyclazide or gliklazide))).

Excluídos artigos da base de dados Medline, restaram 10 artigos. Oito retirados pelo título, 1 após leitura do abstract e outro após leitura do texto completo. Desta forma não restaram artigos para análise nesta base de dados.

Desfecho Hipoglicemia

BUSCA MEDLINE

Revisão sistemática³ para comparar gliclazida versus outras SU e demais hipoglicemiantes orais. Desfecho primário era eficácia pela medida de Hgb glicosilada, a hipoglicemia era um desfecho secundário. Demonstrou que gliclazida possui risco menor de hipoglicemia que as demais sulfonilureias (RR 0,47 [IC 95% 0,27-0,79] p=0,004, I²=0%). Dois estudos compararam gliclazida com glibenclamida. Em um deles não houve eventos do desfecho hipoglicemia em ambos grupos (48 pessoas no grupo glibenclamida e 49 no grupo gliclazida). Em outro, não houve diferença em ambos grupos (RR 0,75 [IC 95% 0,22-2,60]) com apenas 11 indivíduos em cada braço e 3 eventos no grupo gliclazida e 4 no glibenclamida. Aqui é digno de nota que a revisão sistemática considerou o número de pacientes com hipoglicemia e não houve diferença. No trabalho original, o autor considera o desfecho número de episódios de hipoglicemia. Houve 17 eventos no grupo glibenclamida (em 4 pacientes) e 4 eventos no grupo gliclazida (em 3 pacientes). Por esta análise houve diferença entre os grupos.

Revisão sistemática⁴ teve como objetivo estudar o risco de hipoglicemia com adição de sulfonilureias à metformina. Realizou meta-análise direta e “em rede” para análise dos desfechos hipoglicemia, redução de hemoglobina glicosilada e alteração de peso. A hipoglicemia não foi o desfecho primário em nenhum dos estudos incluídos. Para o desfecho hipoglicemia de qualquer gravidade, somente houve diferença na comparação de glipizida com gliclazida (OR 4.60 [IC 95% 1.04-19.48]). Utilizando o placebo como referência, o estudo destaca que houve um risco maior de hipoglicemia com nateglinida, glimepirida, glipizida e glibenclamida mas não com gliclazida (OR 2,91 [IC 95% 0,87-9,93]).

Na análise indireta não houve diferença estatística no risco de hipoglicemia entre gliclazida associado com metformina e glibenclamida associado com metformina (OR 0,21 [IC 95% 0,03-1,48]). Vinte e dois estudos reportaram dados para hipoglicemia grave e o evento foi raro em todas as classes. Este evento não ocorreu nos grupos com glibenclamida ou gliclazida.

Revisão sistemática⁵ que incluiu ensaios clínicos, estudos de coorte e revisões sistemáticas mostrou que não houve diferença estatística no aumento do risco absoluto de hipoglicemia com glibenclamida comparado com outras SU de segunda geração (ARA 0.03 [IC 95% 0 – 0.05]) em seis estudos com 2238 participantes.

Revisão sistemática⁶ analisou ECR que compararam glibenclamida com outros secretagogos ou insulina. Desfechos estudados foram hipoglicemia grave, leve ou de qualquer grau, eventos cardiovasculares ou alteração de peso em 21 estudos selecionados. Mostrou que glibenclamida foi associada com risco 83% maior de causar pelo menos 1 episódio de hipoglicemia (RR 1.83 [IC 95% 1.35-2.49] I² 43,4%) comparado com outras SU. A glibenclamida foi comparada à gliclazida em dois estudos nesse desfecho (RR 2,4; ARA 7%; NNH 14). O número total de episódios de hipoglicemia foi maior com glibenclamida em relação a outras SU (RR 1.44 [IC 95% 1.13-1.85] I² 17,6%). Dentro desta revisão, a análise de dois estudos mostrou não haver diferença no número de episódios de hipoglicemia grave (RR 4,69 [IC 95% 0.78-28.08]) comparando glibenclamida com outras SU (clorpropamida e glimepirida).

Uma coorte retrospectiva⁷, avaliou pacientes idosos que haviam iniciado glibenclamida ou gliclazida de ação prolongada. O desfecho primário foi a ida ao hospital por episódio de hipoglicemia dentro de 90 dias. O desfecho secundário foi mortalidade geral. Iniciar glibenclamida em monoterapia associou-se com um risco maior do desfecho primário: 69 pacientes de 4.374 utilizando glibenclamida [1.58%] vs. 8 pacientes de 4.374 utilizando gliclazida [0.18%], aumento de risco absoluto 1.40% [IC 95% 1.01%-1.79%], NNH 71 [55 to 99], OR 8.63 [95% IC 4.15 a 17.93], p<0.0001. Em pacientes que já utilizavam metformina, a associação de glibenclamida causou um risco absoluto maior de ida ao hospital por hipoglicemia (110 de 8038 em uso de glibenclamida 1,37%, vs. 19 de 8038 tomando gliclazida [0.24%], aumento de risco absoluto 1,13% [IC 95% 0.86% a 1.40%], OR 6.06 [IC 95% 3.68 a 9.97], p < 0.00001.

BUSCA NHS EVIDENCE

Revisão sistemática⁸ de ensaios clínicos randomizados para avaliar a eficácia e segurança de gliclazida, comparada com outros hipoglicemiantes orais. Os desfechos de segurança foram hipoglicemia grave (desfecho primário) definida como necessidade de tratamento por uma terceira pessoa. Desfechos secundários foram eventos cardiovasculares (angina instável, IAM fatal, AVC, IAM não fatal) e número de hipoglicemias não graves confirmadas. Dezenove estudos foram selecionados e a gliclazida foi comparada com outras SU em 5 estudos. Quatro deles com glibenclamida.

A hipoglicemia grave aconteceu muito pouco. Houve 1 evento em 2.387 usuários de gliclazida e 1 em 2.430 pacientes no grupo comparador. Desta forma, não fizeram análise estatística. Em relação a hipoglicemia não grave, gliclazida foi comparada com outros hipoglicemiantes orais em conjunto com RR 1.09 (IC 95% [0.20-5.78] I²=77%). Sete estudos reportaram dados sobre este desfecho e todos os eventos vieram de três estudos. Um deles o comparador era glibenclamida, mas somente com 11 pessoas em cada braço.

Estudo de coorte prospectiva⁹ e avaliou o risco de hipoglicemias das SU, em comparação com a metformina em pacientes com insuficiência renal. Dividiu as SU naquelas que tem excreção renal como glibenclamida e glimepirida, daquelas que não tem como tolbutamida, glipizida e gliclazida. Os pacientes foram estratificados ainda segundo a dose de SU (alta, média ou baixa) e de acordo com a função renal (> 60, 30-59, < 30).

A hipoglicemia foi definida como relato no prontuário ou resultado laboratorial menor que 54 mg/dL. O desfecho primário foi o risco de hipoglicemia em usuários de SU, comparado com metformina em relação a função renal.

Risco de hipoglicemia foi maior com o uso de SU em relação ao uso de metformina (AHR 2.50 [IC 95% 2.23-2.82]). Este risco aumentou em pacientes com a dose prescrita alta (AHR 3.12 [IC 95% 2.68-3.62]) e com a redução da função renal (Clearance de creatinina menor que 30 4.96 [IC 95% 3.76-6.55]) comparados com metformina. Quando individualizadas as SU, glibenclamida (22 eventos em 610 pessoas/ano estudadas) apresentou o maior risco de hipoglicemia comparado com metformina AHR 7.48 [IC 95% 4,89-11,44). O risco com gliclazida (389 eventos em 27 433 pessoas/ano) também foi aumentado HR 2.50 [IC 95% 2.21-2.83], mas foi semelhante à glipizida (AHR 2.11 [IC 95% 1.24-3.58]) e glimepirida (AHR 1.97 [IC 95% 1.35-2.87]). Não foi feita comparação direta entre as SU.

Coorte retrospectiva² comparou o uso de SU de longa duração (glibenclamida/glimepirida) com ação curta (gliclazida/glipizida/tolbutamida) para o desfecho hospitalização por hipoglicemia (hipoglicemia grave). Este apresentou diferença favorável às SU de ação curta (7.4 vs. 3.8 por 1,000/ano; AHR 2.83 [IC 95% 1.64–4.88]). Para este desfecho, a utilização de abordagem por intenção de tratar (ITT) levou a uma diluição do HR ajustado para hipoglicemia grave (HR 1.51 [IC 95% 0.73–3.12]). Todos os outros desfechos na análise ITT mantiveram-se sem diferença estatística. A análise dos dois medicamentos de ação longa separadamente – glibenclamida e glimepirida – não alterou os resultados.

Desfechos cardiovasculares

Revisão sistemática⁶ analisou desfechos cardiovasculares que foram reportados em 3 estudos, incluindo 2822 participantes. Não houve diferença entre glibenclamida e outros secretagogos em desfechos cardiovasculares ou mortalidade geral.

Revisão sistemática¹⁰ analisou desfechos mortalidade geral, mortalidade cardiovascular e infarto do miocárdio. Vinte e quatro estudos foram incluídos, 7 ECR e 17 observacionais. Na análise direta do desfecho mortalidade geral houve 841 (4%) desfechos em 19334 usuários de gliclazida e 5296 (7%) de 77169 usuários de glibenclamida (RR1.52 [IC 95% 1.13-2.04 I²89%]). Na análise em rede (que combinava dados de análise direta e indireta) o estudo não apresenta os números absolutos para os desfechos

mortalidade geral (RR 0,65 [IC 95% 0.53-0.79] gliclazida/glibenclamida) e mortalidade cardiovascular (RR 0.60 [IC 95% 0.45-0.84]). Não houve diferença em relação ao desfecho infarto do miocárdio.

Estudo de coorte retrospectiva⁷ mostrou que prescrição de glibenclamida foi associada com maior mortalidade geral (109 pacientes de 8038 utilizando glibenclamida [1.36%] vs. 75 pacientes de 8038 com gliclazida [0.93%]; aumento do risco absoluto 0.43% [IC95% 0.10% to 0.76%], OR 1.47 [95% CI 1.09 to 1.97], p=0.012.

Em outra revisão sistemática⁸ nenhum dos estudos foi desenhado para avaliar desfechos cardiovasculares e não houve diferença entre gliclazida e o grupo comparador (outro hipoglicemiante oral) para os desfechos eventos cardiovasculares, mortalidade geral e mortalidade cardiovascular.

Meta-análise de ECR¹¹ para avaliar SU em relação a dieta, placebo ou outros hipoglicemiantes para os desfechos primários mortalidade geral e mortalidade cardiovascular. Desfechos secundários foram infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral. As SU foram analisadas como um grupo e também separadamente (glibenclamida, glimepirida, glipizida e gliclazida). Quando analisadas desta forma, a glipizida foi associada com aumento da mortalidade geral (OR 1,68 [IC 95% 1,06-2,66]) e mortalidade cardiovascular (OR 2,1 [IC 95% 1,09-3,72]) comparado com outros hipoglicemiantes orais. Esta análise foi baseada num pequeno número de pacientes e estudos (o estudo não foi desenhado para comparar SU de forma individual). A glibenclamida apresentou para mortalidade geral RR 1.0 [IC 95% 0.83-1.22] e a gliclazida RR 1.94 [0.86-4,39].

Outro autor², numa coorte retrospectiva, comparou o uso de SU de longa duração (glibenclamida/glimepirida) com ação curta (gliclazida/glipizida/tolbutamida) e considerou cinco desfechos cardiovasculares: hospitalização por IAM, por AVC isquêmico, morte cardiovascular, mortalidade geral e acidente vascular cerebral isquêmico. Não houve diferença entre os dois grupos em nenhum cenário.

Coorte retrospectiva na Ucrânia¹² tinha objetivo de comparar mortalidade entre paciente com diabetes tipo 2 tratados com glibenclamida (n=50341), gliclazida (n=11368) ou glimepirida (n=2479). 64288 pacientes com diabetes tipo 2 em monoterapia com as SU foram incluídos. A análise foi focada inicialmente na idade e, na sequência, na duração do diabetes, gênero, nível de glicose de jejum, Índice de Massa Corporal (IMC) e pressão arterial sistólica (PAS). Pacientes tratados com glibenclamida eram mais velhos, tinham mais tempo de diabetes, glicose de jejum mais baixa e níveis de pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) mais altos. A gliclazida tinha os pacientes com menor IMC. Havia menos mulheres nos grupos glimepirida e gliclazida. Comparados com diabéticos que utilizavam gliclazida ou glimepirida, mortalidade total foi maior nos pacientes tratados com glibenclamida. O ajuste para as variáveis (idade, duração do diabetes, gênero, IMC, PAS e glicemia de jejum) entre gliclazida e glibenclamida para o desfecho mortalidade geral resultou num HR 0,273 (IC 95% [0,206-0,361] p<0,001) e mortalidade cardiovascular HR 0,199 (IC 95% [0,136-0,291] p<0,001). Não houve estratificação segundo a classe social, tabagismo, alcoolismo, dislipidemia e história familiar.

Uma coorte retrospectiva⁴³ incluiu 568 pacientes ambulatoriais com diagnóstico de diabetes tipo 2 em Florença, Itália. A amostra foi de 378 pacientes tratados com glibenclamida e 190 com gliclazida com o objetivo de comparar mortalidade geral, cardiovascular e não cardiovascular. Pacientes tratados com glibenclamida tinham diagnóstico de diabetes há mais tempo, níveis mais altos de hemoglobina glicosilada, usavam mais insulina, maior prevalência de neuropatia e microalbuminúria e menor prevalência de doença cerebrovascular. Utilizaram quatro modelos para ajustes das variáveis de confusão. A mortalidade geral manteve significância estatística em benefício da gliclazida em todos os modelos mas a mortalidade cardiovascular somente teve diferença em um modelo testado. Variáveis como tabagismo, alcoolismo, história familiar, doença coronariana prévia ou dislipidemia não foram analisados na regressão.

Tabela 1. Estudos que realizaram comparação direta entre glibenclamida e gliclazida. Florianópolis, 2019.

Autor/ Ano	Tipo de estudo	Local de estudo/ População	Tipo de intervenção/ Tempo de seguimento	Desfechos primário e secundário	Randomização/ Cegamento	Resultados hipoglicemia/ Desfecho cardiovascular
Kardas, 2005 ¹⁴	Aberto, randomizado, um centro de estudo.	Polônia. DM2, 40-75 anos. 48 pacientes em cada braço	Glibenclamida (n=50) X gliclazida MR (n=55). 16 semanas	Desfecho primário: aderência ao tratamento Desfecho secundário: qual? Hipoglicemia?	Não descreve a randomização. Estudo aberto	Nenhum episódio de hipoglicemia Desfecho cardiovascular não foi estudado
Harrower, 1985 ¹⁵	Aberto (?), randomizado. Um centro de estudo	Escócia. Não descreve adequad amente as características da população	Clorpropamida (21), glipizida(24) gliquidone (22) gliclazida(22) e glibenclamida (23). 1 ano	Desfecho primário não descreve. redução da Hgb A1c	Não descreve se era feito cegamento. Não descreve método de randomização	Hipoglicemia ou desfecho cardiovascular não foram estudados
Jerums, 1987 ¹⁶	“Estudo duplo cego controlado”	Compara gliclazida X placebo em pacientes em uso de insulina Compara gliclazida X glibenclamida e em pacientes que não utilizavam insulina	2 anos de seguimento Randomizados para gliclazida ou placebo em pacientes insulina. Gliclazida (n=9) ou glibenclamida (n=8) no grupo que não utilizava insulina	Efeito da gliclazida na reversão de microangiopati a diabética, proteínúria e clearance de creatinina	Não descreve como foi feita a randomi zação	Hipoglicemia não foi um desfecho estudado Sem diferença no clearance de albumina ou de creatinina. Sem diferença em escore de retinopatia Sem diferença no controle pressórico.
Tessier, 1994 ¹⁷	RCT 1 centro	Pacientes idosos com DM2. Centro	Glibenclamida X gliclazida	Desfecho primário:	Não descreve como foi feito	11 pacientes em cada braço

		de especialidade hospital terciário.		hipoglicemia em pacientes idosos com diabetes tipo 2 Desfecho secundário: controle glicêmico, secreção de insulina outros parâmetros metabólicos	cegamento ou randomização	Hipoglicemia:21 eventos (12 classificados como definitivos e 9 prováveis). 17 no grupo glibenclamida (4 pacientes) e 4 no grupo Gliclazida (3 pacientes) p<0.01
Baba, 1983 ¹⁸	RCT	38 hospitais terciários no Japão	40 -160 mg de gliclazida 2,5 mg –10 mg de glibenclamida 24 semanas	Redução da adesividade plaquetária e progressão da retinopatia e melhora dos lipídeos com gliclazida. Não ficam claros os desfechos	Não descreve como foi feita a randomização e cegamento	277 pacientes Sintomas de hipoglicemia (não descreve quais) 7% gliclazida e 15% glibenclamida (p<0.10)

CONCLUSÃO

- Considerando que há resultados conflitantes entre os estudos em relação à hipoglicemia entre glibenclamida e gliclazida, especialmente hipoglicemia grave;
- Considerando que há poucos estudos comparando diretamente gliclazida e glibenclamida (Tabela 1) com importantes limitações metodológicas e alto risco de viés;
- Considerando que os dados que mostram redução de eventos cardiovasculares e mortalidade com gliclazida provêm de estudos observacionais (2 coortes retrospectivas - Clemens e Moani) e uma meta-análise onde predominam estudos observacionais (Simpson), e que outro estudo de coorte retrospectivo (Douros), uma revisão sistemática (Gangji) e uma meta-análise (Rados) não mostraram diferença;
- Considerando que o custo de aquisição de glibenclamida 5 mg é R\$ 0,016 por comprimido e a média ponderada do Banco de Preços em Saúde para gliclazida MR 30 mg é R\$ 0,0972. Se utilizarmos a dose diária definida pela OMS (https://www.whocc.no/atc_ddd_index/) representa 607% de acréscimo;
- Considerando que não há logística para implantação de protocolos para atendimento de populações especiais como pacientes com insuficiência renal leve a moderada nas Unidades Básicas de Saúde;

RECOMENDAÇÃO: Manutenção de glibenclamida na REMUME e não inclusão da gliclazida.

Referências:

1. McCulloch DK. Sulfonylureas and meglitinides in the treatment of diabetes mellitus. Up to Date. Acesso em 17 nov 2018. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/sulfonylureas-and-meglitinides-in-the-treatment-of-diabetes-mellitus?search=sulfonilureias&source=search_result&selectedTitle=1~128&usage_type=default&display_rank=1>
2. Douros A, Yin H, Yu OHY, Filion KB, Azoulay L, Suissa S. Pharmacologic Differences of Sulfonylureas and the Risk of Adverse Cardiovascular and Hypoglycemic Events. *Diabetes Care*. 2017 Nov;40(11):1506-1513. doi: 10.2337/dc17-0595
3. Chan SP, Colagiuri S. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and hypoglycemic safety of gliclazide versus other insulinotropic agents. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2015 Oct;110(1):75-81
4. Andersen SE, Christensen M. Hypoglycaemia when adding sulphonylurea to metformin: a systematic review and network meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;82:1291-1302
5. Bolen S, Feldman L, Vassy J, Wilson L, Yeh HC, Marinopoulos S, Wiley C, Selvin E, Wilson R, Bass EB, Brancati FL. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2007 Sep 18;147 (6):386-99
6. Gangji AS, Cukierman T, Gerstein HC, Goldsmith CH, Clase CM. 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
7. Clemens KK, McArthur E, Dixon SN, Fleet JL, Hramiak I, Garg AX. The Hypoglycemic Risk of Glyburide (Glibenclamide) Compared with Modified-Release Gliclazide. *Can J Diabetes*. 2015 Aug;39(4):308-16
8. Landman GW, de Bock GH, van Hateren KJ, van Dijk PR, Groenier KH, Gans RO, Houweling ST, Bilo HJ, Kleefstra N. Safety and efficacy of gliclazide as treatment for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *PLoS One*. 2014 Feb 12;9(2):e82880
9. van Dalem J, Brouwers MC, Stehouwer CD, Krings A, Leufkens HG, Driessen JH, de Vries F, Burden AM. Risk of hypoglycaemia in users of sulphonylureas compared with metformin in relation to renal function and sulphonylurea metabolite group: population based cohort study. *BMJ*. 2016 Jul 13;354:i3625
10. Simpson SH, Lee J, Choi S, Vandermeer B, Abdelmoneim AS, Featherstone TR. Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 43–51
11. Rados DV, Pinto LC, Luciana Reck Remonti, Cristiane Bauermann Leitão, Jorge Luiz Gross. The Association between Sulfonylurea Use and All-Cause and Cardiovascular Mortality: A Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis of Randomized Clinical Trials. *PLoS Med*. 2016 Apr 12;13(4)
12. Khalangot M, Tronko M, Kravchenko V, Kovtun V. Glibenclamide-related excess in total and cardiovascular mortality risks: Data from large Ukrainian observational cohort study. *Diabetes research and clinical practice*. 2009; 86 247–253
13. Monami M, Balzi D, Lamanna C, Barchielli A, Masotti G, Buiatti E, Marchionni N, Mannucci E. Are sulphonylureas all the same? A cohort study on cardiovascular and cancer-related mortality. *Diabetes Metab Res Rev* 2007; 23: 479–484
14. Kardas P. The DIACOM study (effect of Dose/Inj frequency of oral Antidiabetic agents on the Compliance and biochemical control of type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 7, 2005, 722–728
15. Harrower ADB. Comparison of diabetic control in Type 2 (non-insulin dependent) diabetic patients treated with different sulphonylureas. *Curr. Med. Res. Opin.*, (1985). 9,676
16. Jerums G, Murray RML, Seeman E, Cooper ME, Edgley S, Marwick K, Larkins RG, Martin TJ. Lack of effect of gliclazide on early diabetic nephropathy and retinopathy: a two-year controlled study. *Diabetes Res Clin Pract*. 1987 Mar-Apr;3(2):71-80
17. Tessier D, Dawson K, Tetrault JP, Bravo C, Meneilly CS. Glibenclamide vs Gliclazide in Type 2 Diabetes of the Elderly. *Diabetic Medicine*. 1994; 11: 974-980

18. Baba S, Nakagawa S, Takebe K, Goto Y, Maezawa H, Takeba R., Sakamoto N, Fukui I. Comparison of Gliclazide and Glibenclamide Treatment in Non-Insulin-Dependent Diabetes . *Tohoku J. exp. Med.*, 1983, 141, Suppl., 693-706