

Miro Čokolič¹, Alenka Glavač Povhe², Breda Barbič-Žagar³

Neintervencijsko spremljanje učinkovitosti in varnosti zdravljenja z gliklazidom s podaljšanim sproščanjem (Gliclada®) pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2

Post-Authorization Safety and Efficacy Study with Prolonged-Release Gliclazide (Gliclada®) in Patients with Type 2 Diabetes

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: sladkorna bolezen tipa 2, sulfonilsečnina, gliklazid s podaljšanim sproščanjem, učinkovitost, varnost

IZHODIŠČA. Sladkorna bolezen tipa 2 je napredujoča kronična bolezen, povezana z visoko obolenostjo in umrljivostjo. Je v porastu tako v svetu kot v Sloveniji. Eden izmed glavnih izzivov, ki ostaja v zdravljenju sladkorne bolezni, je vzdrževanje ciljnih vrednosti krvnega sladkorja z optimalnim odmerkom zdravila. Hkrati je pomembna dobra prenosljivost zdravljenja, saj s tem zmanjšamo tveganje za zaplete sladkorne bolezni in izboljšamo kakovost življenja sladkornih bolnikov. Evropske, ameriške in slovenske smernice za obravnavo sladkorne bolezni tipa 2 priporočajo uporabo sulfonilsečnin v kombinaciji z drugimi peroralnimi antihiperглиkemiki ali kot monoterapijo v primeru kontraindikacij za metformin ali neželenih učinkov po metforminu. Gliklazid je peroralni antihiperглиkemik iz razreda sulfonilsečnin, ki znižuje raven sladkorja v krvi s spodbujanjem izločanja inzulina iz celic β v Langerhansovih otočkih trebušne slinavke. Rezultati randomiziranih kliničnih raziskav z gliklazidom s podaljšanim sproščanjem so potrdili njegovo učinkovitost in varnost v zdravljenju sladkorne bolezni tipa 2. **METODE.** V trimesečno neintervencijsko spremljanje učinkovitosti in varnosti gliklazida s podaljšanim sproščanjem (Gliclada®) je bilo vključenih 488 bolnikov z nenadzorovano sladkorno boleznijo tipa 2. V končno analizo učinkovitosti in varnosti je bilo vključenih 461 bolnikov. Preostalih 27 bolnikov v analizo ni bilo vključenih, ker po prvem obisku niso opravili nobenega kontrolnega pregleda v nadaljevanju zdravljenja. **REZULTATI.** Po treh mesecih zdravljenja so se vrednosti glikiranega hemoglobina, glukoze na tešče in postprandialno statistično značilno ($p < 0,0001$) znižale, kar dokazuje, da je zdravljenje z gliklazidom s podaljšanim sproščanjem učinkovito. Povprečno znižanje vrednosti glikiranega hemoglobina je bilo $1,65 \pm 1,4$, glukoze na tešče $2,9 \pm 3,0$ mmol/l ter glukoze postprandialno $3,6 \pm 3,9$ mmol/l. Ob koncu spremljanja je imelo 80,2 % bolnikov

¹ Prim. Miro Čokolič, dr. med., Oddelek za endokrinologijo in diabetologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

² Alenka Glavač Povhe, mag. kem. inž., Krka, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto; alenka.glavac-povhe@krka.biz

³ Breda Barbič-Žagar, dr. med., Krka, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto

nadzorovano bolezen. Bolniki so zdravilo dobro prenašali, saj kar 434 (94,1 %) bolnikov v času spremljanja ni imelo neželenih učinkov. ZAKLJUČKI. Gliklazid s podaljšanim sproščanjem je učinkovito in varno zdravilo za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2.

ABSTRACT

KEY WORDS: type 2 diabetes, sulphonylurea, prolonged-release gliclazide, efficacy, safety

BACKGROUND. Type 2 diabetes is a progressive chronic disease associated with high morbidity and mortality. Its prevalence is increasing worldwide, as well as in Slovenia. One of the most important challenges in treating diabetes is to keep blood glucose levels in the target range with an optimal dosage of an antihyperglycaemic agent. Another important requirement is that the treatment is well tolerated, as this reduces the risk of complications of diabetes and improves the quality of life of diabetic patients. The European, American and Slovenian guidelines for the treatment of type 2 diabetes recommend the use of sulphonylureas in combination with other oral antihyperglycaemic agents, or as monotherapy if metformin is contraindicated or causes adverse events. Gliclazide is an oral antihyperglycaemic agent of the sulphonylurea class. It lowers blood glucose by stimulating insulin secretion from the β -cells of the islets of Langerhans in the pancreas. The results of randomised clinical studies of prolonged-release gliclazide have demonstrated that gliclazide is effective and safe in the treatment of type 2 diabetes. **METHODS.** The reported three-month non-interventional study of the efficacy and safety of prolonged-release gliclazide (Gliclada[®]) was conducted in 488 patients with uncontrolled type 2 diabetes. The final efficacy and safety analysis included 461 patients. Twenty-seven patients were excluded for not appearing at study visits after the initial visit. **RESULTS.** After three months of treatment, a statistically significant ($p < 0.0001$) reduction in glycaated hemoglobin and fasting and postprandial blood glucose levels was observed, which demonstrated the efficacy of treatment with prolonged-release gliclazide. The mean glycaated hemoglobin reduction was 1.65 ± 1.4 and the mean reductions in fasting and postprandial blood glucose were 2.9 ± 3.0 mmol/l and 3.6 ± 3.9 mmol/l, respectively. Diabetes was controlled in 80.2% of the patients at the end of the study. The medicine was well tolerated and as many as 434 (94.1%) patients did not experience any adverse events during the study period. **CONCLUSIONS.** Prolonged-release gliclazide is an effective and safe medicine for treating type 2 diabetes.

IZHODIŠČA

Sladkorna bolezen tipa 2 je napredujoča kronična bolezen, ki lahko vodi do različnih zapletov in poveča tveganje za srčno-žilne zaplete in prezgodnjo smrt. Razvija se počasi in je pogosto prisotna že precej časa pred prvo diagnozo (1). Stalno povišane vrednosti krvnega sladkorja lahko vodijo do hudih bolezni, ki vplivajo na srce in žilje, oči, ledvice in živčevje. V razvitem svetu je sladkorna bolezen eden izmed vodilnih vzrokov za srčno-žilne bolezni, očesno slepoto, ledvično odpoved in amputacijo spodnjih udov. Srčno-žilna bolezen je najpogostejši vzrok za smrt pri bolnikih s sladkorno boleznijo. Zvišana raven krvnega sladkorja, povišane vrednosti krvnih maščob in krvnega tlaka povečujejo tveganje za srčno-žilne zaplete. Z ohranjanjem normalnih vrednosti omenjenih dejavnikov tveganja je zaplete pri sladkorni bolezni mogoče preprečiti ali odložiti (2, 3). Srčno-žilne bolezni so pri bolnikih s sladkorno boleznijo 2- do 3-krat pogostejše kot pri posameznikih brez sladkorne bolezni (1). Prevalenca sladkorne bolezni v svetu hitro narašča, kar je med drugim povezano s staranjem prebivalstva, ekonomskim statusom in nezdravim življenjskim slogom. Po zadnjih ocenah ima 9,1 % odraslih Evropejcev sladkorno bolezen, v Sloveniji pa bolezen prizadene 10,7 % prebivalstva (3). Po priporočilih smernic zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 poteka stopenjsko ter izrazito individualno. Smernice priporočajo uporabo sulfonilsečnin v kombinaciji z drugimi peroralnimi antihiperglikemiki, predvsem metforminom, ki predstavlja zdravilo prvega izbora, ali kot monoterapijo v primeru kontraindikacij za metformin ali neželenih učinkov po metforminu. Priporočena ciljna vrednost glikiranega hemoglobina (HbA1c) je 7,0 % ali manj. Poudarja se pomen znižanja vsakega odstotka HbA1c, četudi ciljne vrednosti niso dosežene, saj se s tem zmanjša tveganje za kronične zaplete sladkorne bolezni. Spremljanje parametrov urejenosti glikemije je

torej nujno, tako za oceno tveganja za kronične zaplete kot tudi za sam učinek zdravljenja (4–7). Randomizirane klinične raziskave so potrdile učinkovitost in varnost gliklazida s podaljšanim sproščanjem v zdravljenju sladkorne bolezni tipa 2 (8–10).

V neintervencijski klinični raziskavi smo spremljali učinkovitost in varnost zdravila gliklazid s podaljšanim sproščanjem (Gliclada®) na slovenski populaciji bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 (11).

METODE

V neintervencijsko raziskavo so bili vključeni bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2, starejši od 18 let, ki so potrebovali zdravljenje s sulfonilsečnino (gliklazidom). Raziskavo sta odobrili Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko in Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke. Vsi vključeni bolniki so bili pisno obveščeni o namenu in poteku neintervencijskega spremljanja. Namen spremljanja je bil potrditi učinkovitost in varnost gliklazida s podaljšanim sproščanjem v odmerkih 30, 60, 90 in 120 mg. Spremljanje posameznega bolnika je trajalo tri mesece, opravljeni so bili trije obiski: prvi obisk ob vključitvi bolnika v spremljanje, drugi obisk po enem mesecu zdravljenja in tretji obisk po treh mesecih zdravljenja. Na prvem obisku se je ugotovilo, ali je bolnik primeren za zdravljenje z gliklazidom. Uvedlo se mu je zdravljenje z odmerkom, določenim na osnovi bolnikovih začetnih vrednosti HbA1c in ocene tveganja za možne neželenne učinke. Na drugem in tretjem obisku so bile opravljene kontrole vrednosti HbA1c, glukoze na tešče in postprandialno ter ocena neželenih učinkov. Ob koncu spremljanja je bila podana ocena uspešnosti zdravljenja glede na vrednost HbA1c (ciljna vrednost HbA1c je 7 % ali manj). Dnevni odmerek zdravila Gliclada® je bil 30–120 mg.

REZULTATI

V neintervencijsko raziskavo je bilo vključenih 488 bolnikov, v statistično analizo pa 461 bolnikov (27 bolnikov je imelo le prvi obisk in nobenega kontrolnega) (tabela 1). Bolniki so se zdravili z gliklazidom tri mesece. Povprečna starost bolnikov, vključenih v spremljanje, je bila $63,7 \pm 10,9$ let. Med vključenimi bolniki je bilo 246 (53,4 %) moških in 214 (46,4 %) žensk. Za enega bolnika podatka o starosti in spolu ni bilo. V povprečju so imeli bolniki, vključeni v raziskavo, sladkorno bolezen tipa 2 nekaj več kot pet let.

Pred vključitvijo v raziskavo je bilo 125 (27,1 %) bolnikov brez predhodnega zdravljenja hiperglikemije, 336 (72,9 %) bolnikov pa je že jemalo zdravila za zdravljenje hiperglikemije. 282 (83,9 %) predhodno zdravljenih bolnikov se je zdravilo z metforminom, 35 (10,4 %) bolnikov z gliklazidom, 14 (4,2 %) bolnikov z glimepiridom, 8 (2,4 %) bolnikov s kombinacijo metformin/sitagliptin, 6 (1,8 %) bolnikov z repaglinidom, 5 (1,5 %) bolnikov z vildagliptinom in 5 (1,5 %) bolnikov z inzulinom, upoštevajoč, da so se bolniki lahko zdravili z več zdravili za zdravljenje hiperglikemije hkrati. Ostala zdravila za zdravljenje hiperglikemije so se pojavila v manjšem odstotku.

Ob prvem obisku je bilo le 57 (12,4 %) bolnikov brez sočasnega zdravljenja, 404 (87,6 %) bolniki so poleg gliklazida prejeli še druga zdravila. Gledano izključno bolnike s sočasnim zdravljenjem, se je 125 (27,1 %) bolnikov zdravilo z acetilsalicilno kislino, 88 (21,8 %) z rosuvastatinom, 69 (17,1 %) s perindoprilom, 66 (16,3 %) z atorvastatinom, 63 (15,6 %) z bisoprololom, 43 (10,6 %) z indapamidom, 42 (10,4 %) s kombinacijo perindopril/indapamid, 42 (10,4 %) z metforminom, 33 (8,2 %) s pantoprazolom, 32 (7,9 %) s simvastatinom, 32 (7,9 %) z enalaprilom, 30 (7,4 %) z ramiprilom in 29 (7,2 %) z levotiroksinom. Ostala zdravila so se kot sočasna terapija pojavila v manjšem odstotku.

Ob drugem obisku je prišlo do sprememb v sočasnem zdravljenju pri 62 (13,4 %) bolnikih. Od tega je bil 53 (85,5 %) bolnikom na novo predpisan metformin. Ostala zdravila so se kot sočasna terapija pojavila v manjšem odstotku. Pri tretjem obisku je do sprememb v sočasnem zdravljenju prišlo pri 33 (7,2 %) bolnikih. Pri večini teh bolnikov (27 oz. 81,8 %) je bil na novo uveden metformin. Ostala zdravila so se kot sočasna terapija pojavila v manjšem odstotku.

Največ bolnikov, vključenih v spremljanje (286 oz. 62 %), je začelo zdravljenje

Tabela 1. Parametri ob začetku neintervencijskega spremljanja.

Izhodiščni parametri	Vrednost
Vključeni bolniki, n	461 ^a
Starost, leta	63,7 ± 10,9
Ženske, n (%)	214 (46,4)
Moški, n (%)	246 (53,4)
Predhodno zdravljenje sladkorne bolezni, n (%)	
Brez predhodnega zdravljenja	125 (27,1)
S predhodnim zdravljenjem	336 (72,9)
Sočasno zdravljenje z drugimi zdravili, n (%)	
Brez sočasnega zdravljenja	57 (12,4)
S sočasnim zdravljenjem	404 (87,6)

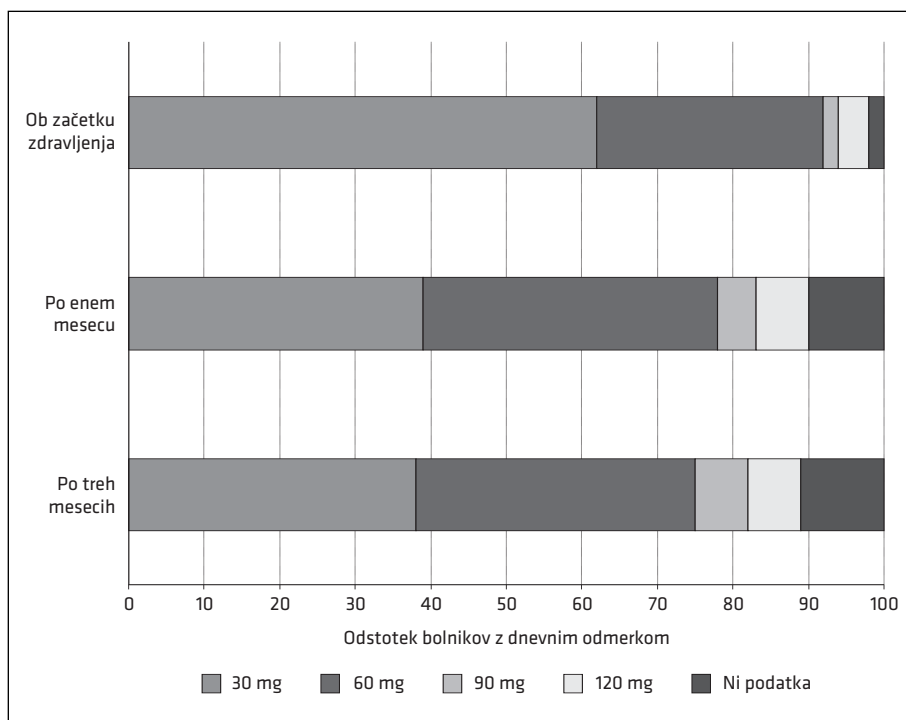
^a 27 bolnikov ni bilo vključenih v statistično analizo, ker niso opravili kontrolnih pregledov.

z zdravilom gliklazid s podaljšanim sproščanjem v odmerku 30 mg dnevno, 139 (30 %) bolnikov pa v odmerku 60 mg dnevno (slika 1, tabela 2). Tekom zdravljenja in ob koncu spremljanja je večina bolnikov še vedno prejela 30 mg ali 60 mg odmerek zdravila gliklazid. Povprečni dnevni odmerek ob tretjem obisku je bil 54,4 mg.

Tekom spremljanja so se statistično značilno ($p < 0,0001$) zmanjšali telesna masa, indeks telesne mase in obseg pasu. Po 12 tednih zdravljenja je bilo povprečno

zmanjšanje telesne mase $1,3 \pm 3,5$ kg (absolutna razlika) oz. $1,3 \pm 4,1$ % (relativna razlika), povprečno zmanjšanje indeksa telesne mase $0,5 \pm 1,2$ kg/m² (absolutna razlika) oz. $1,4 \pm 4$ % (relativna razlika) in povprečno zmanjšanje obsega pasu $2,1 \pm 3,8$ cm (absolutna razlika) oz. $1,9 \pm 3,3$ % (relativna razlika).

Učinkovitost zdravljenja je bila spremljana po enem in treh mesecih na podlagi vrednosti HbA1c ter glukoze na tešče in postprandialno.



Slika 1. Dnevni odmerki gliklazida s podaljšanim sproščanjem.

Tabela 2. Dnevni odmerki gliklazida s podaljšanim sproščanjem.

	30 mg		60 mg		90 mg		120 mg		Ni podatka		Skupaj	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
1. obisk	286	62 %	139	30 %	9	2 %	18	4 %	9	2 %	461	100 %
2. obisk	178	39 %	182	39 %	25	5 %	31	7 %	45	10 %	461	100 %
3. obisk	174	38 %	171	37 %	32	7 %	33	7 %	51	11 %	461	100 %

Po treh mesecih zdravljenja so se vrednosti HbA1c, glukoze na tešče in postprandialno statistično značilno ($p < 0,0001$) znižale, in sicer je bilo povprečno znižanje glukoze na tešče $2,9 \pm 3,0$ mmol/l (interval zaupanja: $-3,2, -2,5$) (absolutna razlika) oz. $25,2 \pm 18,9$ % (interval zaupanja: $-27,2$ %, $-23,1$ %) (relativna razlika), povprečno znižanje glukoze postprandialno $3,6 \pm 3,9$ mmol/l (interval zaupanja: $-4,3, -2,9$) (absolutna razlika) oz. $24,9 \pm 23,1$ % (interval zaupanja: $-29,1$ %, $-20,8$ %) (relativna razlika) ter povprečno znižanje HbA1c $1,65 \pm 1,4$ (interval zaupanja: $-1,8, -1,5$) (absolutna razlika) oz. $17,6 \pm 13,1$ % (interval zaupanja: -19 %, $-16,2$ %) (relativna razlika) (slika 2a, slika 2b, slika 3).

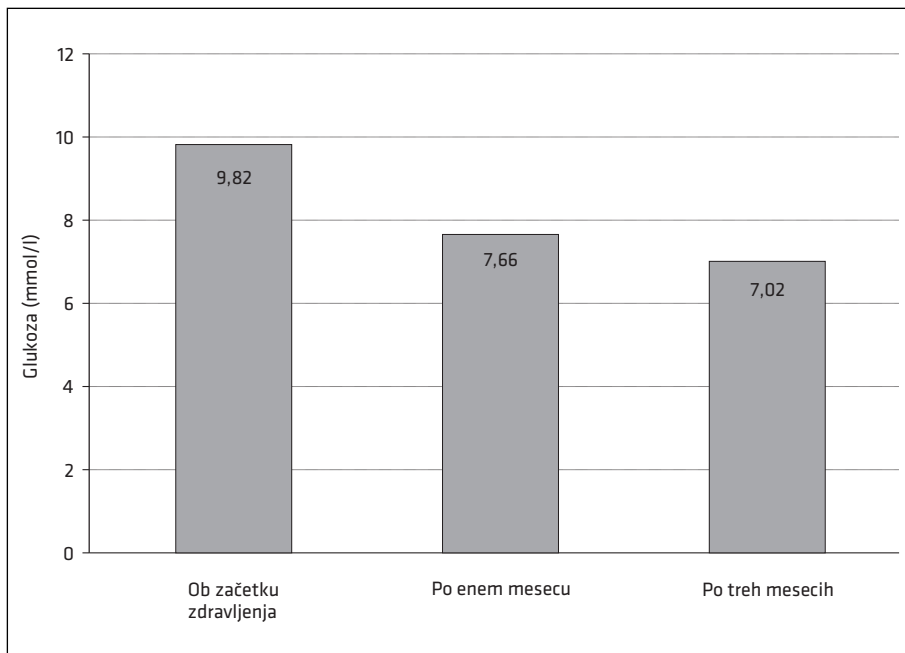
Priporočena ciljna vrednost HbA1c je bila 7 % ali manj. Uspešnost zdravljenja je bila ocenjena na osnovi vrednosti HbA1c kot:

- zelo uspešno zdravljenje – dosežena je ciljna vrednost HbA1c 7 % ali manj,

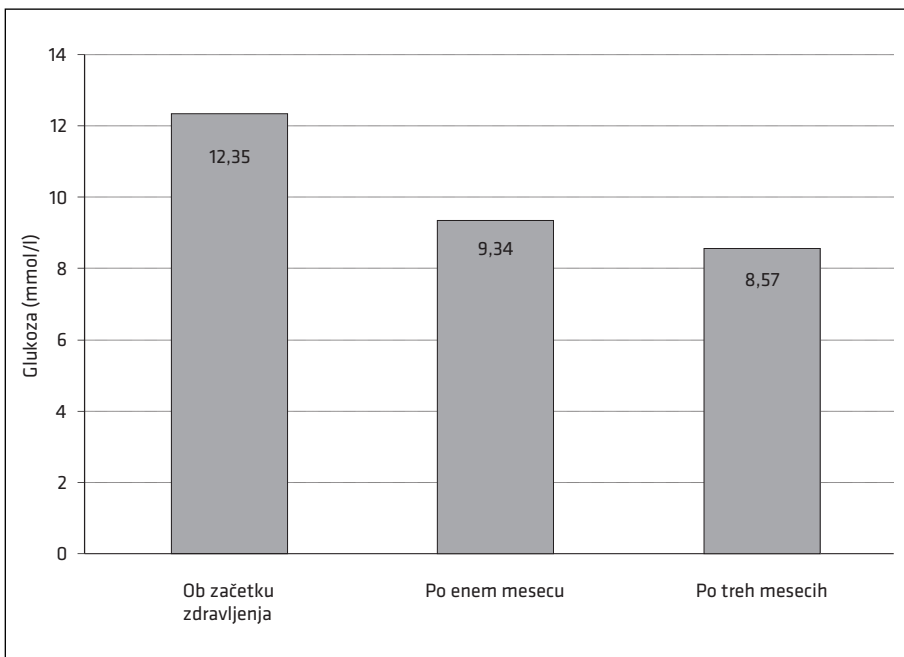
- uspešno zdravljenje – HbA1c je zmanjšan za več kot 1 %, a ciljna vrednost ni dosežena in
- neuspešno zdravljenje – HbA1c je zmanjšan za manj kot 1 % ali ni spremembe in ciljna vrednost ni dosežena.

Ob koncu spremljanja je bila pri 80,2 % bolnikov, zdravljenih z gliklazidom s podaljšanim sproščanjem, dosežena ciljna vrednost HbA1c 7 % ali manj oz. je bil HbA1c zmanjšan za več kot 1 %, kar je bil predhodno definiran kriterij za zelo uspešno ali uspešno zdravljenje.

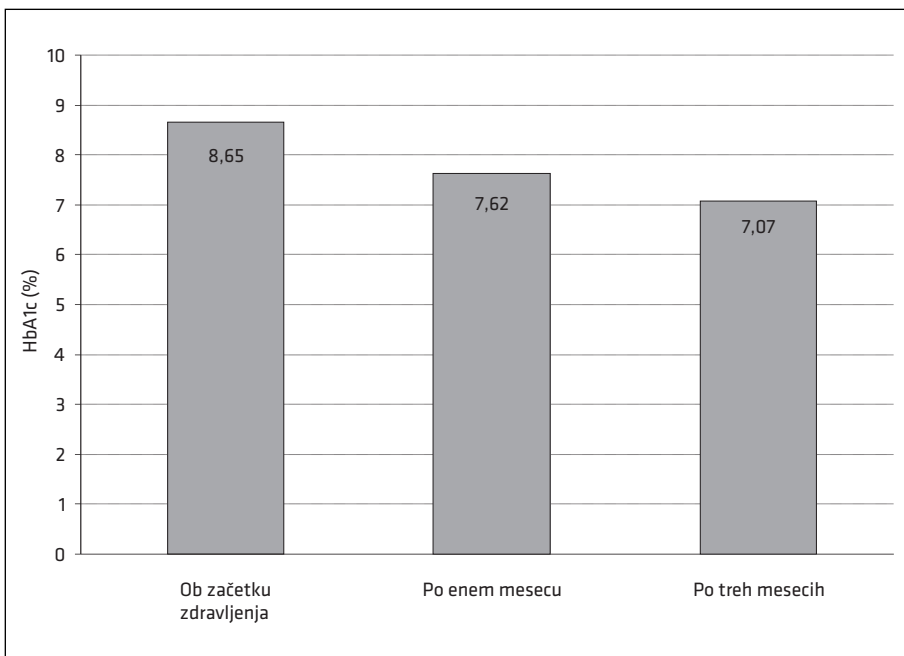
Bolniki so zdravilo dobro prenašali, saj kar 434 (94,1 %) bolnikov ni imelo neželenih učinkov. Slednji so se pojavili pri 27 bolnikov (5,9 %). Neželeni učinki, ki so jih preiskovalci ocenili kot vzročno povezane z gliklazidom s podaljšanim sproščanjem, so se pojavili pri 23 bolnikov (5 %). Trije najpogostejši neželeni učinki so bili gastrointestinalne težave (1,5 %), utrujenost (1,3 %) in



Slika 2a. Vrednosti glukoze na tešče so se tekom zdravljenja z gliklazidom s podaljšanim sproščanjem statistično pomembno znižale.



Slika 2b. Vrednosti glukoze postprandialno so se tekom zdravljenja z gliklazidom s podaljšanim sproščanjem statistično pomembno znižale.



Slika 3. Vrednost glikiranega hemoglobina se je tekom zdravljenja z gliklazidom s podaljšanim sproščanjem statistično pomembno znižala. HbA1c – glikiran hemoglobin.

omotica (0,9 %). Skupno so imeli le 4 bolniki (0,9 %) neželene učinke, povezane s hipoglikemijo.

Vsi z zdravilom vzročno povezani neželeni učinki so bili blagi ali zmerni. Blagi so se pojavili pri 13 (2,8 %) bolnikih, zmerni pa pri 10 (2,2 %) bolnikih. Pri nobenem bolniku ni prišlo do pojava hudega neželenega učinka.

Ukrep zaradi z zdravilom vzročno povezanega neželenega učinka je bil lahko ukinitve zdravila, zmanjšanje odmerka, simptomatično zdravljenje, hospitalizacija ali pa neželen učinek ni potreboval ukrepov. Zdravljenje je brez ukrepov nadaljevalo 16 (3,5 %) bolnikov. Simptomatično zdravljenje so potrebovali 3 (0,7 %) bolniki. Pri 4 (0,9 %) bolnikih je bilo zdravilo ukinjeno, pri 2 bolnikih (0,4 %) pa je bilo potrebno znižanje odmerka zdravila.

RAZPRAVA

Sladkorna bolezen tipa 2 je kronična bolezen, ki zahteva skrben nadzor in zdravljenje. Zdravljenje poteka stopenjsko ter izrazito individualno glede na ustrezno glikemično urejenost, tveganje za hipoglikemijo, bolnikovo telesno težo, pridružene bolezni ter tudi ceno. Doseganje ciljnih vrednosti krvnega sladkorja v vsakodnevni klinični praksi pa predstavlja velik izziv.

V neintervencijsko raziskavo so bili vključeni slovenski bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2. Po treh mesecih zdravljenja z gliklazidom s podaljšanim sproščanjem je bila pri 80,2 % bolnikih dosežena ciljna vrednost HbA1c 7 % ali manj oz. je bil HbA1c zmanjšan za več kot 1 %, kar je bil predhodno definiran kriterij za zelo uspešno ali uspešno zdravljenje.

Bolniki so med zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 v največjem deležu jemali sočasno še metformin, kar je skladno s priporočenimi smernicami. Jemali so tudi zdravila za zdravljenje srčno-žilnih bolezni (zaviralce angiotenzin-konvertaze, sartane, statine, protitrombotična zdravila,

diuretike, blokatorje receptorjev β), kar je pričakovano, saj imajo bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2 pogosto pridružene srčno-žilne bolezni. Najpogosteje uporabljena odmerka gliklazida s podaljšanim sproščanjem ob koncu spremljanja sta bila 30 mg in 60 mg.

Po 12 tednih zdravljenja so se vrednosti HbA1c, glukoze na tešče in postprandialno statistično značilno ($p < 0,0001$) znižale, kar dokazuje, da je zdravljenje z gliklazidom učinkovito. Povprečno znižanje vrednosti HbA1c je bilo $1,65 \pm 1,4$ (interval zaupanja: $-1,8, -1,5$), glukoze na tešče $2,9 \pm 3,0$ mmol/l (interval zaupanja: $-3,2, -2,5$) ter glukoze postprandialno $3,6 \pm 3,9$ mmol/l (interval zaupanja: $-4,3, -2,9$) in je podobno znižanju v drugih raziskavah s podobnimi bolniki. Sulfonilsečnine spadajo med najbolj učinkovita zdravila za zniževanje nivoja glukoze v plazmi (5, 7).

Varnost zdravljenja z gliklazidom s podaljšanim sproščanjem je bila ocenjena na podlagi spremljanja in vrednotenja neželenih učinkov. Bolniki so zdravilo dobro prenašali, saj kar 434 (94,1 %) bolnikov ni imelo neželenih učinkov. Slednji so se pojavili pri 27 bolnikih, kar predstavlja 5,9 % delež. Pri 23 bolnikih (5 %) so bili neželeni učinki po oceni preiskovalcev vzročno povezani z gliklazidom. Trije najpogostejši neželeni učinki so bili gastrointestinalne težave, utrujenost in omotica. Skupno so imeli 4 bolniki (0,9 %) neželene učinke povezane s hipoglikemijo. Vsi z zdravilom vzročno povezani neželeni učinki so bili blagi ali zmerni. Rezultati potrjujejo varnost gliklazida, kot sulfonilsečnine z zelo malo neželenimi učinki.

ZAKLJUČKI

Dolgoročni cilj zdravljenja sladkorne bolezni tipa 2 je predvsem preprečevanje zapletov, ki bi zaradi nje lahko nastali. Zato je zelo pomembno, da ima sladkorni bolnik čim bolj uravnano vrednost krvnega sladkorja čim daljši čas, če je le mogoče 24 ur na dan. Na

podlagi pridobljenih rezultatov neinterven-
cijskega spremljanja lahko zaključimo, da je
gliklazid s podaljšanim sproščanjem učinko-

vito in varno zdravilo za zdravljenje slad-
korne bolezni tipa 2.

LITERATURA

1. World Health Organization. Global report on diabetes [internet]. Geneva: World Health Organization; c2016 [citirano 2016 May 17]. Dosegljivo na: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf
2. International Diabetes Federation. Complications of diabetes [internet]. Brussels: International Diabetes Federation; c2015 [citirano 2016 May 17]. Dosegljivo na: <http://www.idf.org/complications-diabetes>
3. IDF Diabetes atlas – 7th edition [internet]. Brussels: International Diabetes Federation; c2015 [citirano 2016 May 17]. Dosegljivo na: <http://www.diabetesatlas.org/>
4. Medvešček M, Mrevlje F, eds. Slovenske smernice za klinično obravnavo sladkorne bolezni tipa 2 pri odraslih osebah [internet]. Ljubljana: Endodiab; c2011 [citirano 2016 May 17]. Dosegljivo na: <http://endodiab.si/priporocila/smernice-za-vodenje-sladkorne-bolezni/>
5. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes 2015: a patient-centered approach. Update to a Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2015; 38 (1): 140–9.
6. International Diabetes Federation, 2012, Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for type 2 diabetes [internet]. Brussels: International Diabetes Federation; c2012 [citirano 2016 May 17]. Dosegljivo na: <http://www.idf.org/sites/default/files/IDF%20T2DM%20Guideline.pdf>
7. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2016: summary of revisions. *Diabetes Care*. 2016; 39 (Suppl 1): 4–5.
8. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358 (24): 2560–72.
9. Drouin P, Standl E, Diamicron MR Study Group. Gliclazide modified release: results of a 2-year study in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2004; 6 (6): 414–21.
10. Scherthaner G, Grimaldi A, Di Mario U, 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 (8): 535–42.
11. Zaključno poročilo. Neintervencijsko spremljanje učinkovitosti in varnosti zdravljenja z gliklazidom s podaljšanim sproščanjem (Gliclada®) pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Podatki iz dokumentacije. Krka, d. d., Novo mesto, Slovenija, 2016.