

# A gliklazid MR helye a 2-es típusú diabetes jelen antidiabetikus kezelésében

\* A 2021. december 7-én megrendezett Innovációk naprakészen c. konferencia webinárium előadásának kéziratváltozata

Winkler Gábor dr.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ÉKC Új Szent János Kórház és Szakrendelő, II. Belgyógyászat-Diabetológia, Budapest

<sup>2</sup> Miskolci Egyetem, Egészségtudományi Kar, Elméleti Egészségtudományok Intézete

## Kulcsszavak

- 2-es típusú diabetes
- antidiabetikum-kombinációk
- gliklazid
- hipoglikémia
- kezelési irányelvek

## Összefoglalás

Napjaink kezelési irányelveiben az új vércukorcsökkentő gyógyszer-csoportok szív-elégtelenséget, krónikus vese- és/vagy atherosclerotikus szívbetegséget előnyösen befolyásoló hatásainak ismeretében átrendeződtek a terápiaválasztás szempontjai. Felmerül a kérdés, hol a helye a már régóta alkalmazott gyógyszer-csoportoknak, azon belül a szulfanilureáknak és e származékok között, igazolt előnyei ismeretében, a gliklazidnak. Ennek megválaszolását tűzte ki célul az áttekintő közlemény. Sorra véve a készítménycsoport hatékonyságát, a koronavírus-járvány idején is megfigyelt biztonságosságát megállapítja, hogy még jó ideig a terápiás eszköztár része marad, s a gliklazid is őrzi kiemelt helyét a csoporton belül. Alacsony hipoglikémia-kockázatát ramadán idején végzett megfigyelések is megerősítették, obszervációs vizsgálatban a szitagliptinnél hatékonyabbnak és azonosan biztonságosnak bizonyult. A nátrium-glükóz kotranszporter-2 gátlókkal való kombinációjuk a vércukorcsökkentő kezelés hatékony alternatívája lehet.

**Key words**

- antidiabetic combinations
- gliclazide
- hypoglycaemia
- treatment guidelines
- type 2 diabetes

## The place of gliclazide MR in the present antidiabetic therapy of type 2 diabetes

In today's treatment guidelines, recognizing the beneficial effects of the new blood glucose lowering drugs on heart failure, chronic kidney disease, and/or atherosclerotic heart disease main aspects of the choice of drugs have been reorganized. In light of this arises the question, where is the present therapeutic place of already long-time used antihyperglycemic compounds, like the sulphonylureas, and within the class, of the drug with proven individual benefits, the gliclazide. To answer this question is the aim of the review paper. Taking into consideration the efficacy and the safety of the group, observed even among circumstances of the coronavirus epidemic, it can be concluded, that it will remain part of the therapeutic toolbox also in the near future. Also gliclazide continues to play a key role in the group. This is further supported with the low hypoglycaemia risk confirmed by observations during Ramadan as well as its proven equal safety and greater effectivity as compared to sitagliptin in a recent observational study. Its combination with sodium glucose cotransporter-2 inhibitors may be an effective new alternative to blood glucose lowering therapy.

Napjainkban széles készítményválaszték biztosítja a 2-es típusú diabetes (T2DM) hatékony, a kezelési célérték gyors elérését és tartós fenntartását lehetővé tevő anyagcsere-vezetését.<sup>1</sup> E gyógyszerek nagy része elsődleges, anyagcsere-javító hatásai mellett számos, azon túlmutató előnyös, összességében pleiotrop hatásoknak nevezett tulajdonságokkal is rendelkezik. Sőt, két új, innovatív gyógyszer-csoport, a nátrium-glükóz kotranszporter (SGLT)-2 gátlók (i-k) és a glukagonszerű peptid (GLP)-1 receptoragonisták (RA-k) ezen, eredetileg kiegészítőnek gondolt hatásai közül a keringési elégtelenséget befolyásoló és veseműködésre gyakoroltak időközben felértékelődtek.<sup>2</sup> Az SGLT-2-i-csoport két képviselője, a dapa- és az empagliflozin esetében – prospektív, randomizált klinikai vizsgálatok tapasztalata alapján<sup>3,4,5</sup> – elsődleges, az anyagcserét befolyásoló tulajdonságoktól független hatásokként is polgárjogot nyertek.<sup>6</sup>

Az antidiabetikum-alkalmazás választási szempontjainak ártrendeződése felveti a kérdést, hol van a helye az egyéb vércukorcsökkentő csoportoknak a T2DM jelenlegi kezelési ajánlásaiban. Munkánk ennek felvázolását tűzte ki célul a szulfanilureák csoportja és azon belül kiemelten a gliklazid MR vonatkozásában.

## A JELEN KEZELÉSI IRÁNYELVEK ÉS AZ ANTIDIABETIKUM-HASZNÁLAT A VALÓSÁGBAN

Az Amerikai (ADA) és az Európai Diabetes Társaság (EASD) T2DM kezelésére irányuló legutóbbi irányelve az életmódkezeléssel együtt alkalmazott metformin után, kombinációként alkalmazandó vércukorcsökkentő gyógyszeres kezelés elsődleges mérlegelési szempontjaként atherosclerotikus szívbetegség (ASCVD), keringési elégtelenség (CVI) és/vagy krónikus vesebetegség (CKD) fennállásának vagy hiányának vizsgálatát ajánlja. CVI és/vagy CKD esetén ellenjavallat, intolerancia hiányában SGLT-2-i, ezek hiányában, de igazolt ASCVD esetén GLP-1-RA választását javasolja. Ha az egyik vagy másik gyógyszer-csoport adása valamilyen ok folytán nem jön szóba, a másikkal helyettesíthető. Az irányelv leszögezi azt is, hogy e két gyógyszer-csoport kombinációba építése – akár más gyógyszerkomponensek kihagyásával – az anyagcserehelyzettől függetlenül akkor is mérlegelendő, ha a felsoroltak valamelyike fennáll, de az aktuálisan alkalmazott vércukorcsökkentő kezelés az alkalmazandó csoportú készítményt nem tartalmazza.<sup>7</sup> A hatályos hazai irányelv is az előzőekkel egyező iránymutatással szolgál.<sup>8</sup>

A való élet gyógyszer-felhasználási adatai csak lassan követik e hangsúlyváltozásokat. Egy 2011 és 2014 közötti időszak angol és német adatbázisának 10 256, bevonáskor metformin-monoterápiát folytató és  $\geq 7,0\%$  HbA<sub>1c</sub>-értékkel rendelkező betegén végzett retrospektív kohorszvizsgálat azt mutatta, hogy 40,9%-ukban második antidiabetikumként szulfanilurea, 30,7%-ban dipeptidil-peptidáz (DPP)-4-i került bevezetésre.<sup>9</sup>

Kétségtelen, hogy az utóbbi időben a trend módosult. Ezt tükrözi egy másik, a Tiroli Diabetes Regiszter (DRT) adatbázisán alapuló, ugyancsak retrospektív adatelemzés. A feldolgozásba 10 875 olyan T2DM-es személyt vontak be, akik esetében az adott periódusban legalább egy alkalommal újonnan antidiabetikum került felírásra. Azt találták, hogy a bevontak 68%-ában orális antidiabetikum vagy -kombináció bevezetésére került sor. A legnagyobb gyakorisággal metforminra esett a választás (monoterápiában 51,34%). Nőtt az SGLT-2-i-felhasználás (11,09%) vagy SGLT-2-i-kombinációk aránya (9,65%), de szulfanilurea-készítmények monoterápiában (9,14%) vagy kombinációban (4,63%) még mindig a GLP-1-RA-kénál nagyobb gyakoriságban kerültek alkalmazásra (2,77, illetve 1,93%).<sup>10</sup>

Egy további fontos adat. Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) 2021-ben közreadta az alapvető gyógyszerkészítményekről készített összeállításának legújabb, ezúttal 22. frissítését. Ennek 47. oldala tartalmazza a diabetes kezelésére vonatkozó felsorolást. Az orális szerek közül kiemelten az empagliflozin, a gliklazid és a metformin szerepel. Alternatívaként az első esetében a dapagliflozint, a második esetében egyéb szulfanilurea származékokat említi.<sup>11</sup>

Jól ismert, hogy a koronavírus-fertőzés tekintetében a diabetes fokozott kockázatot jelent.<sup>12</sup> Cukorbetegség körében mind a megbetegedés kialakulásának, mind súlyosabb lefolyásának és kedvezőtlenebb kimenetelének nagyobb az esélye. Ezért kiemelt a jelentősége, hogy az egyes antidiabetikumok növel(het)ik-e, esetleg csökkent(het)ik-e a betegség mortalitását.

Egy angliai, népességszintű, 2 851 465 T2DM-es személy adatait átfogó vizsgálatban azt elemezték, indokolt-e egyik vagy másik antidiabetikum kihagyása a megbetegedés kialakulásakor, illetve hogy a különböző antidiabetikumokat szedő csoportokban hogyan alakul a halálozás. A követési időszakban előfordult 13 479 (0,5%) haláleset

adatait vizsgálva azt találták, hogy a metformint, az SGLT-2-i-t, a szulfanilureát és a tiazolidindiont (gyakorlatilag pioglitazont) kapók csoportjában a halálozás valamivel kedvezőbbnek, míg – a hatástani ismeretek alapján némi meglepetésre – a DPP-4-i-k és a GLP-1-RA-k csoportjában emelkedettnek bizonyult. Mindazonáltal az adatok nem támasztották alá egyik vagy másik gyógyszercsoport általában ajánlható elhagyását.<sup>13</sup>

## I A SZULFANILUREÁK ÉS A GLIKLAZID

A fenti alcím első olvasatra talán meglehetősen, ám számos adat támasztja alá, hogy a szulfanilureák csoportján belül a gliklazid és a harmadik generációs, hosszú hatástartamú, napi egyszeri bevétellel is tartós anyagcserekontrollt biztosító MR változata egyedi sajátosságú származék.<sup>14</sup>

A második-harmadik generációs származékok közül egyedülként az ATP-függő káliumcsatorna SUR-1 receptoralegységének speciális lokuszához kötődik.<sup>15</sup> Receptorhoz való kötődése és arról történő disszociációja gyors. Nem serkenti a csatorna záródását erősítő szabályozó tényező, az Epac-2A termelődését.<sup>14,15</sup> Mindebből eredően a hipoglikémia kockázata más származékokéhoz viszonyítva kisebb.<sup>16</sup> Az alkalmazását kísérő alacsony hipoglikémia-gyakoriságot igazolta az EASYdia<sup>17</sup> és egy másik, ugyancsak harmadik generációs származékkal, a glimepiriddel való összevetésben a GUIDE vizsgálat is.<sup>18</sup>

Ez utóbbi tanulmány kapcsán ki kell emelnünk, hogy igen ritka, amikor prospektív összevetésben két azonos csoportú gyógyszer egymáshoz viszonyított hatékonyságát és mellékhatás-gyakoriságát vizsgálják. A gliklazid MR ebben az összevetésben is kiállta a próbát. Hatékonysága a glimepiriddel azonosnak, a súlyos és az összes nem kívánt vércukoresés előfordulása annál kedvezőbbnek bizonyult.

Két, ramadán idején végzett tanulmány azt igazolta, hogy a gliklazidot szedő személyekben megfigyelt nem kívánt vércukoresési gyakoriság minden tekintetben összevethetőnek bizonyult a DPP-4-i-származékokat, szita- vagy vildagliptint alkalmazó személyekben észlelttel.<sup>19</sup> Egy klinikai megfigyelésből ismert, hogy a szekunder szulfanilurea-rezisztencia a gliklazid esetében a legkisebb más szulfanilurea-derivátumokéhoz – a glipizidhez és a glibenklamidhoz – képest, s e kedvező tulajdonságot is

a más származékokénál előnyösebb, az előzőekben összefoglalt receptorális hatásokkal hozzák összefüggésbe.<sup>14</sup> A gliklazid MR és az elhúzódó hatóanyag-kioldódású metforminkombináció hatékony és biztonságos, alacsony hipoglikémia-gyakorisággal kísért voltát egy újabb keletű prospektív, obszervációs („real world”) vizsgálat is megerősítette.<sup>20</sup>

Az előzőekben a gliklazid inzulinszekretagóg természetének egyedi sajátosságait kívántuk kiemelni, s nem tértünk ki a molekulaszervezetből, az amino-azo-biciklooktán-gyűrű jelenlétéből származó előnyös antioxidáns és hemobiológiai tulajdonságokra. E tekintetben összefoglaló közleményekre utalunk.<sup>14</sup>

## GLIKLAZID ÉS ANYAGCSEREKONTROLL: AZ ADVANCE ÉS AZ ADVANCE-ON VIZSGÁLAT

Az ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation) vizsgálat egy 2×2 faktoriális elrendezésű, prospektív, randomizált, multicentrikus, multinacionális vizsgálat volt, amely egyrészt a gliklazidalapú, intenzív anyagcserekontroll, másrészt a perindopril-indapamid adásával elért szorosabb vérnyomáskezelés nagy- és kis-érszövődményekre gyakorolt hatását kívánta elemezni a kontroll-ágakon észleltekké váló összevetésben. A vizsgálatba olyan T2DM-es személyeket vettek be, akik kórtörténetében vagy igazolt kis- és/vagy nagyér-betegség szerepelt, vagy legalább egy igazolt keringési kockázati tényező mellett megerősíthető volt bármilyen mértékű hipertónia és/vagy vércukor-emelkedés fennállása is. Az összesen 11140 beteg bevonásával 2001–2003 között indult alapvizsgálat átlagosan 4,4 év követési idejű volt. Ezt folytatta 2 éves szünettel az átlagosan 5,5 éven át tartó nyílt követési szakasz (ADVANCE-ON: posttrial observational study). A vizsgálat anyagcsere-ágában a kontroll-karon az aktuális standard terápiás elveknek megfelelő vércukorcsökkentő kezelést alkalmazták, hipertónia-ágában pedig a résztvevők placebót kaptak, a korábban hipertóniás betegek azonban folytathatták más gyógyszerkezeléssel felépített vérnyomáscsökkentő kezelésüket. Az anyagcsere-ág intenzív kezelési karán  $\leq 6,5\%$  HbA<sub>1c</sub>-érték elérése és fenntartása volt a cél.<sup>21,22</sup>

A vizsgálat zárt, randomizált szakaszában az anyagcsere-ág intenzív kezelési karán a belépéskor átlagosan 7,5%-os HbA<sub>1c</sub>-érték már a 6. hónapban 7,0%-ra, majd a további

követés során a célul kitűzött átlagosan 6,5%-ra csökkent. A standard karon a belépési érték körüli maradt (a két kar közti különbség  $p < 0,001$ ). A hipertónia-ágban a bevonáskor talált átlagos vérnyomás 145/81 Hgmm volt, de a résztvevők több mint 40%-a esetében 140/90 Hgmm alattinak bizonyult (amint az előzőekben jeleztük, a hipertónia fennállása nem volt bevonási feltétel). A követés végén az aktív karon átlagosan 5,6/2,2 Hgmm-rel volt a vérnyomás alacsonyabb a placebót kapókéhoz képest (134,7/74,8 vs. 140,3/77,0 Hgmm,  $p < 0,01$ ).

A prospektív, randomizált szakasz lezárásakor az intenzív anyagcserekontrollt folytatók körében a makro- és mikrovaszkuláris szövődmények együttes gyakorisága 10%-kal alacsonyabb volt a kontroll-karon lévőkéhoz képest. Csak a makrovaszkuláris események gyakoriságát elemezve a két kar között nem volt érdemi különbség, a kísér-szövődmények előfordulásának relatív kockázata azonban az intenzív anyagcserekontrollt folytatókéhoz képest 14%-kal mérséklődött ( $p = 0,01$ ). Az új vagy romló retinopathia relatív kockázat-csökkenése csak 5%-os volt, a veseszövődmények esetében azonban 21%-osnak bizonyult ( $p = 0,006$ ). Fontos kiemelni, hogy – az e helyütt terjedelmi okokból nem részletezhető, ugyancsak az intenzív anyagcserekontroll érszövődményekre gyakorolt hatását vizsgáló ACCORD és VADT tanulmányokkal szemben – e vizsgálat nem járt a keringési eredetű mortalitás fokozódásával, továbbá hogy a súlygyarapodás mindössze 0,1 kg-nyi volt.<sup>21</sup> A nyílt követési szakaszban is megmaradt az intenzív anyagcserekontroll veseszövődményeket csökkentő hatása. A korábban standard glikémiás kontrollt követőkéhoz viszonyítva mind az újonnan kialakuló micro-, mind a macroalbuminuria, mind a végstádiumú vesebetegség kialakulásának relatív kockázata szignifikánsan alacsonyabb maradt ( $-9\%$ ,  $p = 0,02$ ;  $-30\%$ ,  $p < 0,001$ ;  $-65\%$ ,  $p = 0,02$ ).<sup>22,23</sup> A vizsgálat megbízhatóan igazolta a gliklazidalapú anyagcsere-vezetés eredményes és biztonságos voltát.

## GLIKLAZID VS. DPP-4-GÁTLÓK

A gliklazidalkalmazás alacsony, a vizsgált DPP-4-i-kezelés minden tekintetben összevethető hipoglikémia-kockázatról a ramadán idején szerzett tapasztalatok kapcsán az előzőekben már kitértünk.

Jól ismert, hogy e hatóanyagok inzulinszekretagóg – obligát, „mindent vagy semmit” típusú, vs. glükózfüggő – természetűe különbözik egymástól, miként az is, hogy klinikai tapasztalatok szerint a gliklazid anyagcsere-javító, valamint éhomi vércukorszintet mérséklő hatása klinikai tapasztalatok szerint erőteljesebb a gliptinekénél. Közvetlen, „head-to-head” összevetésükről azonban kevés az eddig ismertté vált adat. Ezért is van kiemelt jelentősége az Egyesült Királyság Klinikai Tudományos Adatbázisán (CPRD) alapuló, nemrég közzétett obszervációs vizsgálatnak.<sup>24</sup>

E vizsgálatban 2010. jan. 1. és 2019. okt. 21. között olyan T2DM-es személyek adatait elemezték, akik HbA<sub>1c</sub>-értéke metformin-monoterápia mellett  $\geq 7,0\%$  (53,0 mmol/mol) volt, s másodvonalbeli kiegészítésként gliklazid MR-t vagy szitagliptint kaptak. Egy az egy arányú statisztikai összevetést (high dimensional propensity score) alkalmazva csoportonként vizsgálták a  $<7,0\%$  HbA<sub>1c</sub>-érték eléréséig eltelt időt. Másodlagos végpontként elemezték a  $<6,5\%$  (48,0 mmol/mol) HbA<sub>1c</sub> eléréséig eltelt időt, a két célérték elérésének csoportonkénti gyakoriságát, valamint a kívánt glikémiás cél fenntarthatóságának idejét. Értékeltek a nem kívánt vércukoresések gyakoriságát is.

A tanulmányban 1986 személy adatait elemezték. Azt találták, hogy a gliklazidot kapók között nagyobb volt mind a  $<7,0\%$  (esélyhányados [HR]: 1,35, 95%-os megbízhatósági tartomány [CI]: 1,15–1,57), mind a  $<6,5\%$  HbA<sub>1c</sub>-értéket elérők aránya (1,51 [1,19–1,92]). Nagyobb arányú volt a HbA<sub>1c</sub>  $>1,0\%$ -os csökkenésének gyakorisága is a szitagliptines csoportéhoz képest (1,11 [1,00–1,24]). A hatás tartósságában és a gyógyszeresedés perzisztenciájában a követés idején nem mutatkozott eltérés a két csoport között. A nem kívánt vércukoresések előfordulása alacsony gyakoriságú volt – összesen 23 enyhe és súlyos epizód, 3,7/1000 beteg-év –, a két csoport között e tekintetben nem volt szignifikáns különbség (4,7/1000, illetve 2,6/1000 beteg-év). E valós gyakorlatot tükröző vizsgálat adatai összességében a gliklazid MR hatékonyabb voltát támasztják alá.<sup>24</sup>

## SZULFANILUREÁK KOMBINÁLHATÓSÁGA MÁS ANTIDIABETIKUM-CSOPORTOKKAL

Az egyes vércukorcsökkentő készítménycsoportok hatás-tani sajátosságai és már említett pleiotrop tulajdonságai

alapján jól körvonalazhatók egymással való együttadásuk előnyei és potenciális veszélyei. Egy újabb hálózatos metaanalízis azt vizsgálta, hogy mely gyógyszer-csoportok esetében mutatkozik markáns előny, ha az addigi szulfanilurea-monoterápia kiegészítéseként kerülnek alkalmazásra.

Ebben az összevetésben a legkedvezőbbnek az SGLT-2-i-csoport bizonyult. Az éhomi vércukorszintet befolyásoló hatás tekintetében a tiazolindionok után második legkedvezőbbnek, a testsúlyváltozás vonatkozásában a legelőnyösebbnek, míg a hipoglikémia kockázatát illetően az alfa-glukozidáz-gátlók után a második legjobb választásnak találták a placebós kombinációkhoz képest.<sup>25</sup> (Együttadásuk a vizsgált öt szempontot tekintve kedvezőbb volt az évtizedeken keresztül standard kombinációs kezelésként alkalmazott metformin-szulfanilurea terápiával szemben is. A metformin az éhomi vércukorszint tekintetében a harmadik, a testsúly vonatkozásában az ötödik, a hipoglikémia-kockázat tekintetében a negyedik legelőnyösebb kombinációnak bizonyult.)

Patomechanikai megfontolások is alátámaszthatják e két csoport együttadását. Egyfelől, az SGLT-2-i inzulin-tól független hatással, a renális glükózürítés fokozásával mérséklék a vércukorszintet. Hatásaik nettó eredményeként csökkentik az inzulinrezisztenciát is. Így a szulfanilureák kisebb adagban és ennek révén kisebb béta-sejt-terheléssel serkenthetik az inzulinelválasztást. További előnyt jelenthet a gliklazid ADVANCE vizsgálatban igazolt előnyös vesehatásainak és a gliflozinok nefroprotektív természetének ötvöződése.<sup>1</sup> Fel kell hívni a figyelmet ugyanakkor arra, hogy más metaanalízisekben a szulfanilurea-SGLT-2-i kombináció esetében a hipoglikémia gyakoriságát fokozottnak találták, ezért a szulfanilurea-csoportú szer dózisának csökkentését ajánlották.<sup>26</sup> A gliklazid más származékokénál kisebb hipoglikémia-kockázatra való tekintettel e kombinációban is elsősorban e szer alkalmazása tanácsolható.

## ZÁRÓ GONDOLATOK

A szulfanilureák az újabb innovatív antidiabetikumok megjelenésével napjainkban hátrébb szorultak a T2DM



vércukorcsökkentő kezelésében. Ezzel egyidejűleg viszont felértékelődnek az egyes származékok közti különbségek, egyedi előnyök. A gliklazid esetében mind az eredetileg forgalomba került IR, mind a harmadik generációs tekintett MR változat egyedi sajátosságai jól ismertek. Újabb adatok, pl. a koronavírus hozta helyzet kezelési tapasztalatai vagy a mind szélesebb körben alkalmazott SGLT-2-i-csoporttal való együttadásukból

származó megfigyelések pedig tovább bővítik ismereteinket.

A jelen forgalmi adatok azt jelzik, hogy a szulfanilureák még jó ideig a T2DM terápiás eszköztárában maradnak. A rendelkezésre álló klinikai megfigyelések pedig azt, hogy harmadik generációs származékaik, köztük a gliklazid, hatékonyság és biztonságosság tekintetében őrzik csoporton belüli kiemelt helyüket.<sup>27</sup>

## RÖVIDÍTÉSEK

**ASCd:** atherosclerotikus keringési betegség (atherosclerotic cardiovascular disease); **CI:** megbízhatósági tartomány (confidence interval); **CKD:** krónikus vesebetegség (chronic kidney disease); **CVI:** keringési elégtelenség (cardiovascular insufficiency); **CPRD:** az Egyesült Királyság klinikai kutatási adatbázisa (Clinical Practice Research Datalink); **DPP:** dipeptidil-peptidáz; **DRT:** Tirol Diabetes Regiszter (Diabetes registry Tirol); **Epac-2a:** intracelluláris szabályozó tényező (exchange factor activating cyclic AMP); **HR:** esélyhányados (hazard rate); **i:** gátlótényező (inhibitor); **MR:** módosított hatóanyag-leadású készítmény (modified release); **RA:** receptoragonista; **SUR-1:** a káliumcsatorna szulfanilurea kötődéséért felelős alegysége (sulfanylurea receptor unit); **T2DM:** 2-es típusú diabetes mellitus

## IRODALOMJEGYZÉK

1. Van Baar MJB, van Ruiten CC, Muskiet MHA, et al.: SGLT2 inhibitors in combination therapy: from mechanisms to clinical considerations in type 2 diabetes management. *Diabetes Care* 2018; 41(8): 1543-1556. doi: 10.2337/dc18-0588
2. Natali A, Nesti L, Tricó D, et al.: Effects of GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitors on cardiac structure and function: a narrative review of clinical evidence. *Cardiovasc Diabetol* 2021; 20: 196. doi: 10.1186/s12933-021-01385-5
3. McMurray J, Solomon SD, Inzucchi SE, et al.: Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *NEJM* 2019; 381(21): 1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303
4. Heerspring HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al.: Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *NEJM* 2020; 383(15): 1436-1446. doi: 10.1056/NEJMoa2024816
5. Packer M, Anker SD, Butler J, et al.: Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in patients with heart failure. *NEJM* 2020; 383(15): 1413-1424. doi: 10.1056/NEJMoa2022190
6. Tsampasian V, Baral R, Chattopadhyay R, et al.: The role of SGLT-2 inhibitors in heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Cardiol Res Pract* 2021, article ID: 9927533, pp. 1-11. doi: 10.1155/2021/9927533
7. Buse JB, Wexler JD, Tsapas A, et al.: 2019 update to: management of hyperglycemia in type 2 diabetes 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2020; 43(2): 487-493. doi: 10.2337/dc19-0066
8. Emberi Erőforrások Minisztériuma – Egészségügyért Felelős Államtitkárság Egészségügyi Szakmai Kollégiuma: Egészségügyi Szakmai Irányelv – A diabetes mellitus kórműzéséről, a cukorbetegség antihyperglykaemiás kezeléséről és gondozásáról felnőttkorban (szerzők: Jermendy Gy, Gaál Zs, Gerő L, Hidvégi T, Kempler P, Lengyel Cs és mtsai, szerk.: Jermendy Gy). *Diabetol Hung* 2020, 28(3): 119-204.
9. Khunti K, Godec TR, Medina J, et al.: Patterns of glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus initiating second-line therapy after metformin monotherapy: retrospective data from 10 256 individuals from the United Kingdom and Germany. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20(2): 389-399. doi: 10.1111/dom.13083
10. Engler C, Leo M, Pfeifer B, et al.: Long-term trends in the prescription of antidiabetic drugs: real world evidence from the Diabetes Registry Tirol 2012-2018. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2020; 8: e001279, pp. 1-9. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001279
11. WHO: Model list of essential medicines. WHO, Geneva, 2021. szeptember 30. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02>
12. Winkler G, Schandl L, Gerin Oláh A: Diabetes és SARS-CoV-2 fertőzés – előrehaladás az ismeretekben. *Diabetol Hung* 2021; 29(3): 125-134.
13. Khunti K, Knighton P, Zacardi F, et al.: Prescription of glucose-lowering therapies and risk of COVID-19 mortality in people with type 2 diabetes: a nationwide observational study in England. *Lancet Diabetol Endocrinol* 2021; 9(5): 293-303. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00050-4
14. Winkler G: A „Jó”, a „Rossz” és a „Többarcú”, avagy fejezetek a szulfonilurea-kezelés történetéből. *Metabolizmus* 2020; 18(2): 127-132.
15. Seino S, Takahashi H, Takahashi T, et al.: Treating diabetes today: a matter of selectivity of sulphonylureas. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14(Suppl. 1): 9-13. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01507.x
16. Chan SP, Colagiuri S: Systematic review and meta-analysis of the efficacy and hypoglycemic safety of gliclazide vs. other insulinotropic agents. *Diabetes Res Clin Pract* 2015; 110(1): 75-81. doi: 10.1016/j.diabres.2015.07.002

17. Leiter LA, Shestakova MV, Satman I: Effectiveness of gliclazide 60 mg in the management of type 2 diabetes: analyses from the EASYdia trial. *Diabetol Metab Syndr* 2018; 10: No 30., pp. 1-8. 0  
doi: 10.1186/s13098-018-0331-8
18. 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): 535-542. doi: 10.1111/j.1365-2362.2004.01381.x
19. Kumar-Singh A, Singh R: Is gliclazide a sulfonylurea with difference? A review in 2016. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2016; 9(6): 839-851. doi: 10.1586/17512433.2016.1159512
20. Kalra S, Jagadeesha A, Khandelwai D, et al.: Real-world experience of treatment individualization based on fixed-dose combination of gliclazide extended release + metformin extended release in type 2 diabetes mellitus. *Clinical Diabetol* 2021; 10(4): 337-341. doi: 10.5603/DK.a2021.0042
21. Zoungas S, Chalmers J, Patel A: Cardiovascular risk in type 2 diabetes – Reflecting on the ADVANCE Study. *US Cardioasc Rev* 2009; 6(2): 46-50. doi: 10.15420/usc.2009.6.2.46
22. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, et al.: Follow-up of blood pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *NEJM* 2014; 371(15): 1392-1406. doi: 10.1056/NEJMoal407963
23. Wong MG, Perkovic V, Chalmers J, et al.: Long-term benefits of intensive glucose control for preventing end-stage kidney disease: ADVANCE-ON. *Diabetes Care* 2016; 39(5): 694-700. doi: 10.2337/dc15-2322
24. Zaccardi F, Jacquot E, Cortese V, et al.: Comparative effectiveness of gliclazide modified release vs. sitagliptin as second-line treatment after metformin monotherapy in patients with uncontrolled type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22: 2147-2426. doi: 10.1111/dom.14169
25. Qian D, Zhang T, Tan X, et al.: Comparison of antidiabetic drugs added to sulfonylurea monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a network meta-analysis. *PLOS One* 2018, 13(8): e0202563. doi: 10.1371/journal.pone.0202563
26. Jiang M, Liu Q, Jiang T, et al.: Adding sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors to sulfonylureas and the risk of hypoglycemia: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Front Endocrinol* 2021 october 21. doi: 10.3389/fendo.2021.713192
27. Xu J, Rajaratnam R: Cardiovascular safety of non-insulin pharmacotherapy for type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2017; 16: 1-12. doi: 10.1186/s12933-017-0499-5