

Krzysztof Strojek<sup>1</sup>, Dorota Anna Zozulińska-Ziółkiewicz<sup>2</sup>, Leszek Czupryniak<sup>3</sup>, Maciej Tadeusz Matecki<sup>4</sup>, Janina Kokoszka-Paszkot<sup>5</sup>, Aleksander Prejbisz<sup>6</sup>, Piotr Dobrowolski<sup>7</sup>, Jarosław Damian Kasprzak<sup>8</sup>, Anna Tomaszuk-Kazberuk<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Schorzeń Metabolicznych, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

<sup>3</sup>Klinika Diabetologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

<sup>4</sup>Katedra Chorób Metabolicznych, Wydział Lekarski, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum*, Kraków

<sup>5</sup>Oddział Geriatryczny, Szpital Specjalistyczny im. Henryka Klimontowicza w Gorlicach

<sup>6</sup>Zakład Epidemiologii, Prewencji Chorób Układu Krążenia i Promocji Zdrowia, Narodowy Instytut Kardiologii w Warszawie

<sup>7</sup>Samodzielna Pracownia Lipidowa, Narodowy Instytut Kardiologii w Warszawie

<sup>8</sup>Klinika Kardiologii, Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

<sup>9</sup>Klinika Kardiologii, Lipidologii i Chorób Wewnętrznych z Oddziałem Intensywnego Nadzoru Kardiologicznego, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

# Gliklazyd MR – miejsce w nowoczesnym leczeniu cukrzycy typu 2

## Gliclazide MR – the place in modern treatment of type 2 diabetes

### Streszczenie

W ostatnich latach, wraz z wprowadzeniem nowych leków przeciwhiperglykemicznych, schematy farmakoterapii cukrzycy typu 2 uległy istotnym zmianom. Aktualne wytyczne kładą nacisk na indywidualizację leczenia, postępowanie wielokierunkowe oraz behawioralne, w tym redukcję masy ciała. Ważnym elementem strategii leczniczych pozostają wciąż pochodne sulfonilomocznika, w tym prezentowany w poniższym opracowaniu gliklazyd MR. Jest on najlepiej przebadanym przedstawicielem swojej grupy. Charakteryzuje się wysokim bezpieczeństwem i skutecznością działania, co potwierdzono w licznych badaniach klinicznych. Obniża glikemię skuteczniej niż wiele innych leków przeciw cukrzycowym, przy czym odznacza się istotnie niższym ryzykiem występowania hipoglikemii i przyrostu masy ciała. Niniejsze opracowanie ma na celu wskazanie miejsca gliklazynu MR w nowoczesnym leczeniu cukrzycy typu 2 na podstawie najnowszych zaleceń terapeutycznych i dostępnych danych medycznych dotyczących jego bezpieczeństwa, skuteczności oraz wpływu na ryzyko sercowo-naczyniowe i naczyniowo-nerkowe.

### Słowa kluczowe

gliklazyd, pochodne sulfonilomocznika, cukrzyca typu 2, hipoglikemia

### Abstract

In recent years, the introduction of new antihyperglycaemic drugs resulted in significant changes in pharmacotherapy regimens. Current guidelines focus on individualization of the treatment, multifactorial and behavioral management, including weight reduction. Sulfonylurea derivatives, including the gliclazide MR presented in the following study, remain an important element of therapeutic strategies. Gliclazide MR is the best-studied representative of this group. It is characterized by high safety and effectiveness, which have been confirmed in numerous clinical trials. This drug lowers glycaemia more effectively than many other antidiabetic drugs, with a much lower risk of hypoglycemia and weight gain. This study aims to indicate the place of gliclazide MR in the modern treatment of type 2 diabetes, based on the latest therapeutic recommendations and available medical data on its safety, efficacy and its impact on cardiovascular and renal vascular risk.

### Key words

gliclazide, sulfonylurea derivatives, type 2 diabetes, hypoglycemia

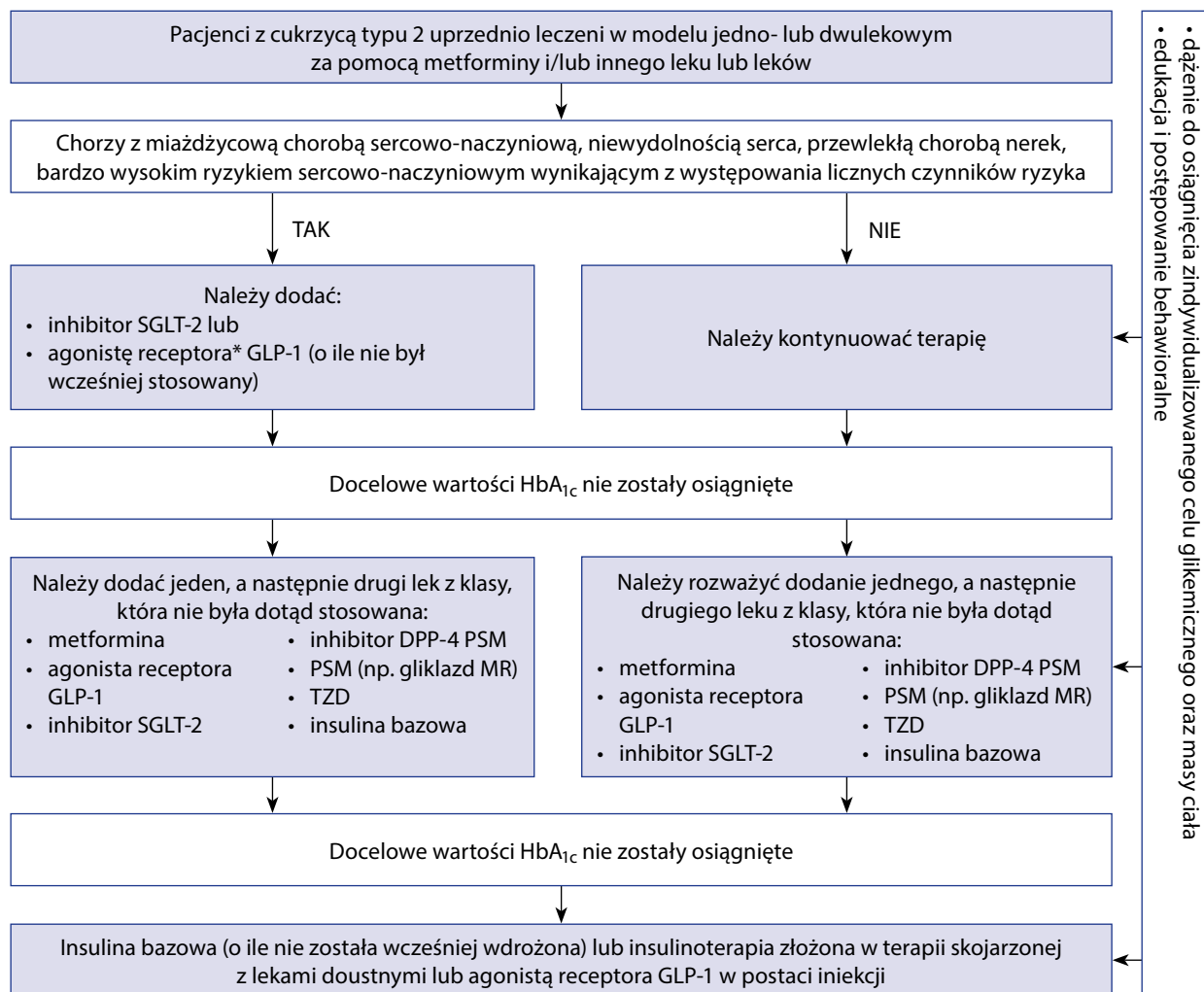
## Wstęp

W ostatnich latach, wraz z wprowadzeniem nowych preparatów, które oprócz istotnego obniżania glikemii wykazują także pozytywny wpływ na ryzyko sercowo-naczyniowe, zmniejszają częstość powikłań kardiologicznych i zgonów sercowo-naczyniowych, dokonała się istotna zmiana w leczeniu cukrzycy typu 2. Modyfikacji uległy schematy farmakoterapii, zwłaszcza u osób z chorobami sercowo-naczyniowymi, licznymi czynnikami ryzyka lub przewlekłą chorobą nerek. Większy nacisk położono na indywidualnie dobrane farmakologiczne obniżenie glikemii z wykorzystaniem szerokiego zestawu dostępnych leków, konieczność leczenia wielokierunkowego (nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia, inne choroby współistniejące) oraz redukcję masy ciała i postępowanie behawioralne.

Wśród rekomendowanych terapii cukrzycy typu 2 znajdują się także pochodne sulfonilomocznika (PSM). Celem niniejszego opracowania jest wskazanie możliwości zastosowania gliklazdu MR, głównego reprezentanta tej grupy terapeutycznej, w nowoczesnym leczeniu cukrzycy typu 2 na podstawie zaleceń terapeutycznych oraz dostępnych danych medycznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa tego leku oraz jego wpływu na ryzyko sercowo-naczyniowe i naczyniowo-nerkowe.

## Gliklazd w zaleceniach towarzystw naukowych

W zaleceniach Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) z 2023 r. PSM są rekomendowane w przypadku konieczności intensyfikacji terapii, jako kolejny lek, u chorych leczonych metforminą i/lub



**Rycina 1.** Schemat terapii pacjentów z cukrzycą typu 2 uprzednio leczonych przeciwhiperglikemicznie (wytyczne PTD 2023) [1]

PSM – pochodne sulfonilomocznika, TZD – tiazolidynediony (agonista PPAR- $\gamma$ ), SGLT-2 – kotransporter sodu/glukozy-2 (flozyny), DPP-4 – peptydaza dipetydylowa IV, GLP-1 – peptyd glukagonopodobny 1, HbA<sub>1c</sub> – hemoglobina glikowana.

\*Flozynę lub agonistę receptora GLP-1 należy dodać niezależnie od stopnia złożoności modelu (np. terapia trójlekowa i czterolekowa, złożony model insulinoterapii) u każdego pacjenta z bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, który nie otrzymywał leków z tych grup.

inhibitorem SGLT-2 lub agonistą receptora GLP-1. Wskazywane są także jako opcja do intensyfikacji monoterapii metforminą lub terapii dwulekowej metforminą i innym lekiem przeciwhiperglykemicznym. Jeżeli nie osiągnięto celu terapeutycznego dla HbA<sub>1c</sub> w ciągu 3–4 miesięcy, podkreśla się potrzebę szybkiej intensyfikacji leczenia poprzez dołączenie kolejnego leku z klasy, która nie była dotychczas stosowana. Przy jego wyborze należy uwzględnić siłę działania hipoglikemizującego oraz wpływ na parametry pozaglikemiczne, takie jak ryzyko sercowo-naczyniowe, masa ciała, ciśnienie tętnicze krwi, profil lipidowy i parametry nerkowe [1] (ryc. 1).

Podobne stanowisko przedstawiono w wytycznych *American Diabetes Association* (ADA) z 2023 r., w których podkreślono rolę PSM, obok innych preparatów przeciwhiperglykemicznych, w terapii cukrzycy u pacjentów bez powikłań sercowo-naczyniowych jako leków o silnym działaniu obniżającym glikemię [2]. W najnowszych wytycznych *European Society of Cardiology* (ESC) dotyczących ochrony sercowo-naczyniowej u pacjentów z cukrzycą gliklazyd i glimepiryd są wskazane jako jedyne PSM, które mają udokumentowane bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe [3].

Gliklazyd znajduje się na liście leków podstawowych *World Health Organization* (najnowsza edycja z 2021 r.) jako preferowana PSM u pacjentów powyżej 60. roku życia, co dodatkowo podkreśla jego ważną pozycję wśród leków przeciwhiperglykemicznych. Decyzja WHO opierała się na licznych dowodach wskazujących, że gliklazyd równie skutecznie obniża glikemię jak glibenklamid i glimepiryd. Jednocześnie wywołuje mniej działań niepożądanych, przede wszystkim epizodów hipoglikemii, niż inni przedstawiciele tej grupy leków [4, 5].

### Farmakodynamika i mechanizm działania

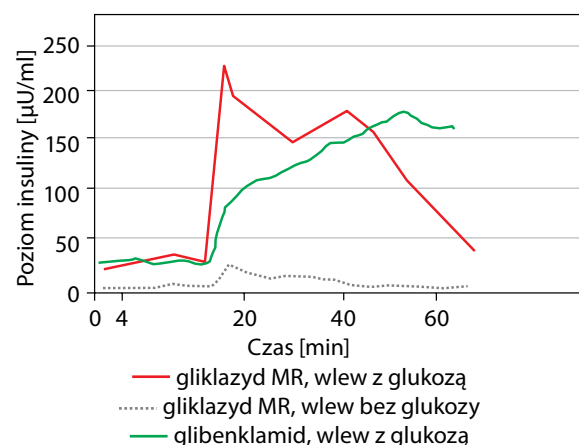
Pochodne sulfonilomocznika są jednymi z najstarszych i najlepiej przebadanych leków przeciwhiperglykemicznych. Stosuje się je od lat 50. XX wieku, kiedy to wprowadzono do leczenia tolbutamid. Klasycznie dzielimy je na pochodne I generacji (chlorpropamid, karbutamid, tolbutamid) oraz II generacji (glibenklamid, gliklazyd, glikwidon, glimepiryd, glipizyd) [6]. Mechanizm działania PSM polega na pobudzeniu wydzielania insuliny z komórek  $\beta$  trzustki. Leki te, łącząc się z podjednostką SUR1 kanałów potasowych ATP-zależnych, powodują ich zamknięcie, depolaryzację błony komórkowej, a następnie napływ wapnia do komórki [7]. Prowadzi to

do uwolnienia insuliny z komórek  $\beta$ . Warto zauważyć, że kanały potasowe poza trzustką występują również w innych komórkach, np. kardiomiocytach, mięśniach gładkich, mięśniach szkieletowych i neuronach, a oddziaływanie na nie może odpowiadać za niektóre działania niepożądane [8–10].

Pochodne sulfonilomocznika stanowią niejednorodną grupę leków. Najlepiej przebadany jej przedstawiciel – gliklazyd – wykazuje znaczną odrębność w stosunku do pozostałych przedstawicieli PSM zarówno w kwestii oddziaływania na receptory w komórkach  $\beta$  trzustki, jak i działania pozatrzustkowe [11]. Różnice te wynikają z odmiennej budowy chemicznej – zawiera on charakterystyczny pierścień aminoazabicyklooktanowy oraz pierścień aromatyczny [11]. Z kanałami potasowymi łączy się silnie i krótkotrwale i wykazuje powinowactwo jedynie do tych, które występują w komórkach trzustki. W efekcie gliklazyd wywiera wpływ głównie na pierwszą fazę wydzielania insuliny, a jego oddziaływanie na fazę drugą jest dużo słabsze, dzięki czemu zmniejsza się ryzyko hipoglikemii w fazie poposiłkowej w porównaniu z innymi PSM [12] (ryc. 2).

Badania wskazują, że stosowanie gliklazydu MR może się przyczyniać do poprawy insulinowrażliwości ze względu na nasilenie aktywności transporterów glukozy (m.in. w obrębie mięśni szkieletowych, adipocytów, hepatocytów), ale także bezpośrednio poprzez wpływ na zdolność wiązania insuliny z receptorem w narządach docelowych [13–15].

Udowodniono w badaniach eksperymentalnych, że gliklazyd MR redukuje stres oksydacyjny spowodowany hiperglikemią poprzez usuwanie wolnych rodników, głównie dzięki obecności wspomnianego pierścienia aminoazabicyklooktanowego. Inne PSM mogą nasilać stres oksydacyjny [16, 17].



**Rycina 2.** Wpływ gliklazydu na wczesny szczyt wydzielania insuliny w odpowiedzi na bodziec pokarmowy (opracowano na podstawie [13])

Gliklasyd MR chroni także komórki  $\beta$  trzustki przed apoptozą wywołaną stresem oksydacyjnym. Opóźnia to wystąpienie wtórnej nieskuteczności leku, którą obserwuje się po dłuższym czasie w przypadku stosowania gliklasydu w porównaniu z innymi PSM [10, 18]. Ponadto wykazuje on właściwości plejotropowe [19]. Wpływa pozytywnie na funkcjonowanie śródbłonna, przywracając jego zdolności wazodylatacyjne (zależne od tlenu azotu), a także poprawia właściwości reologiczne krwi w cukrzycowej chorobie naczyń [20]. Gliklasyd zmniejsza reaktywność płytek krwi, ich adhezję i aktywację, a także adhezję monocytów i oksydację lipoprotein oraz pobudza syntezę prostacyklin w śródbłonnku. Nasila także fibrylizację poprzez wpływ na tkankowy aktywator plazminogenu, zapobiegając w ten sposób postępowi miażdżycy. Działania takie nie są obserwowane w przypadku innych PSM [8, 21].

Najnowsze badania sugerują również, że niskie dawki gliklasydu mogą wpływać na wydzielanie insuliny regulowane stężeniem glukozy i nasilać klasyczny efekt inkretynowy. W doustnym teście obciążenia glukozą po podaniu 20 mg gliklasydu obserwowano niższe stężenia glukozy niż po obciążeniu dożylnym. Niskie stężenia leku nasilały późną fazę wydzielania insuliny i zwiększały wrażliwość na glukozę o 50%. Konieczne są jednak dalsze badania dla potwierdzenia tego efektu [10, 22].

W przypadku gliklasydu opracowano preparat o przedłużonym uwalnianiu – tabletkę MR. Ma ona postać macierzy hydrofilowej, która powoli uwalnia lek w przewodzie pokarmowym. Umożliwia to przyjmowanie jej raz dziennie [8, 10]. Leczenie gliklasydem MR rozpoczyna się od dawki 30 mg podawanej raz dziennie, w trakcie śniadania. Jeśli poziom glukozy we krwi nie jest optymalnie kontrolowany, można ją zwiększać o 30 mg, nie częściej niż raz w miesiącu, aż do dawki maksymalnej 120 mg raz dziennie. U pacjentów, u których po 2 tygodniach nie osiągnięto obniżenia stężenia glukozy we krwi, dopuszcza się zwiększenie dawki pod koniec drugiego tygodnia [23].

### Skuteczność gliklasydu MR w zakresie redukcji HbA<sub>1c</sub>

Jak wcześniej wspomniano, aktualny konsensus ADA i zalecenia PTD kładą duży nacisk na szybką (3–4 miesiące) intensyfikację terapii dla osiągnięcia celów terapeutycznych w zakresie obniżenia glikemii. Potwierdzone w licznych badaniach klinicznych skuteczność i bezpieczeństwo działania PSM, w tym gliklasydu MR, zostały uwzględnione przy konstru-

owaniu schematów leczenia, ADA zaleca włączanie PSM jako leków o wysokiej sile działania w kolejnych krokach intensyfikacji leczenia [2]. W zaleceniach PTD siła działania PSM również została określona jako wysoka [1, 24].

Wysoką skuteczność gliklasydu w obniżaniu HbA<sub>1c</sub> potwierdzono w wieloośrodkowych badaniach klinicznych, metaanalizach oraz badaniach typu *real world evidence* (RWE). Metaanaliza autorstwa Hirsta i wsp. [25] obejmująca 31 randomizowanych badań kontrolowanych, podwójnie zaślepionych, potwierdziła, że PSM obniżają poziom HbA<sub>1c</sub> o 1,51% w porównaniu z placebo, o 1,62% z porównaniem z innymi doustnymi lekami przeciwhiperglykemicznymi oraz o 0,46% w porównaniu z insuliną. Kolejna metaanaliza przeprowadzona w 2018 r. przez Jia i wsp. [26] obejmująca 75 randomizowanych badań dotyczących 11 doustnych leków przeciwhiperglykemicznych należących do 5 klas wykazała, że gliklasyd wraz z nateglinidem i metforminą w największym stopniu obniżały odsetek HbA<sub>1c</sub> spośród wszystkich leków przeciwhiperglykemicznych. Z kolei opublikowane w 2018 r. wyniki badania obserwacyjnego EASYDia, oceniającego skuteczność gliklasydu MR podawanego w różnych dawkach, potwierdzają jego wysoką skuteczność w dawce 60 mg, wyrażoną obniżeniem odsetka HbA<sub>1c</sub> średnio o 1,78% już po 3 miesiącach stosowania zarówno u pacjentów z prawidłową masą ciała, jak i z nadwagą i otyłością, bez względu na jej wartości początkowe [27]. Największe obniżenie HbA<sub>1c</sub> obserwowano u chorych z wyjściowo najwyższymi wartościami.

Skuteczność leku wykazano także w innych badaniach obserwacyjnych typu RWE. Jedna z największych analiz, opublikowana w 2020 r., oparta na danych z *UK Clinical Practice Research Database* (CPRD), porównująca PSM z inhibitorami DPP-4 (jako lekami drugiego rzutu dołączanymi do metforminy) wykazała, że gliklasyd MR skuteczniej obniżał HbA<sub>1c</sub> w porównaniu z sitagliptyną [28]. Pacjenci przyjmujący gliklasyd MR o 35% częściej osiągnęli cel terapeutyczny w postaci HbA<sub>1c</sub> < 7% niż chorzy w grupie przyjmującej sitagliptynę [28] (ryc. 3). Wytrzymałość (*persistence*) i trwałość (*durability*) terapii, które świadczą o długoterminowej skuteczności, były porównywalne w obu grupach.

### Ryzyko hipoglikemii

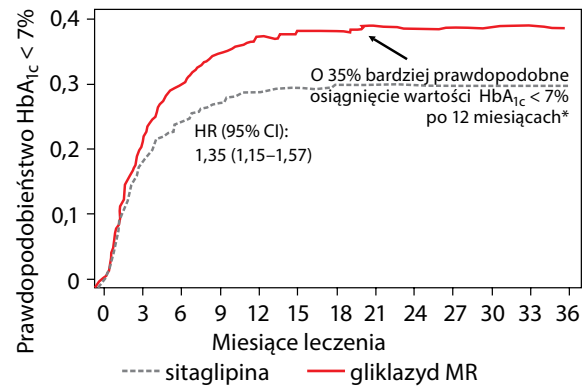
Stosowanie PSM może się wiązać z występowaniem działań niepożądanych, przede wszystkim hipoglikemii i przyrostu masy ciała. Wyniki badań wyka-

zały, że wpływ różnych przedstawicieli tej grupy na powyższe parametry jest odmienny. Terapia gliklasydem powoduje stosunkowo niewiele skutków ubocznych w porównaniu z innymi PSM [29, 30]. Gliklasyd jest metabolizowany na drodze oksydacji, hydroksylacji i glukuronizacji do nieaktywnych metabolitów, które usuwane są z moczem. Dzięki temu w trakcie jego przyjmowania ryzyko występowania ciężkich hipoglikemii, zwłaszcza u osób starszych, jest znacząco niższe niż w przypadku innych PSM, metabolizowanych do substancji aktywnych [30, 31]. Ponadto podczas stosowania preparatu gliklasydu o modyfikowanym uwalnianiu (MR) stężenie leku wzrasta stopniowo.

Liczne badania potwierdziły, że przyjmowanie gliklasydu wiąże się ze statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia ciężkich hipoglikemii w porównaniu z innymi PSM. W badaniu ADVANCE wykazano, że w grupie intensywnie leczonej gliklasydem MR jako głównym lekiem przynajmniej jeden epizod ciężkiego niedocukrzenia występował jedynie u 2,7% pacjentów [32]. W randomizowanym badaniu GUIDE porównującym gliklasyd MR i glimepiryd wykazano, że oba preparaty obniżają glikemię w podobnym stopniu. Przyjmowanie gliklasydu wiązało się jednak z niższym o 50% ryzykiem hipoglikemii [12]. Kolejna metaanaliza oceniająca częstość występowania hipoglikemii w trakcie przyjmowania PSM wykazała, że wartości glikemii poniżej 3,1 mmol/l (55 mg/dl) obserwowano u 10,1% pacjentów przyjmujących PSM i jedynie u 1,4% pacjentów przyjmujących gliklasyd [33]. Incydenty ciężkiego niedocukrzenia wystąpiły u 0,1% osób leczonych gliklasydem i 0,8% osób przyjmujących jakąkolwiek inną PSM. Metaanaliza, którą przeprowadzili Chan i wsp. [5], również potwierdza, że ryzyko wystąpienia hipoglikemii w trakcie przyjmowania gliklasydu jest niższe niż w przypadku innych PSM (m.in. glibenklamidu, glimepirydu). Nie różni się ono natomiast od innych doustnych leków przeciwhiperglykemicznych.

We wspomnianym wcześniej retrospektywnym badaniu kohortowym przeprowadzonym na podstawie rejestru UK CPRD wystąpiło niewiele ciężkich i nieciężkich epizodów hipoglikemii (ogółem 3,7 zdarzenia na 1000 pacjentolat): 4,7 zdarzenia na 1000 pacjentolat u pacjentów przyjmujących gliklasyd MR vs 2,6 zdarzenia na 1000 pacjentolat u pacjentów leczonych sitagliptyną [28].

Kolejna metaanaliza oceniająca skuteczność i bezpieczeństwo gliklasydu w porównaniu z innymi lekami przeciwhiperglykemicznymi wykazała, że ryzy-



**Rycina 3.** Porównanie kontroli glikemii u chorych stosujących gliklasyd MR lub sitagliptynę jako leczenie drugiego rzutu: *Real World Evidence* (opracowano na podstawie [28])

\*Podobne wyniki uzyskano dla  $HbA_{1c} < 6,5\%$ .

Wskaźniki występowania hipoglikemii były niskie i porównywalne między dwoma ramionami.

ko niedocukrzeń w grupie leczonej gliklasydem jest podobne (2,2%) jak w grupie kontrolnej (1,8%) [10].

### Wpływ na masę ciała

Przeprowadzono analizy wpływu gliklasydu i innych leków z klasy PSM na masę ciała. Stosowanie PSM w monoterapii wiązało się ze wzrostem masy ciała o ok. 1,5–2,5 kg. W badaniu UKPDS wykazano, że wzrost ten był wyższy niż w grupie stosującej wyłącznie modyfikacje dietetyczne [18]. Najsilniej zauważalny był on w pierwszych latach leczenia i stabilizował się ok. 3.–4. roku terapii. W badaniu ADVANCE w trakcie wydłużonej obserwacji stwierdzono, że o ile średni wzrost masy ciała był o 0,7 kg wyższy niż w grupie kontrolnej, to u pacjentów leczonych gliklasydem MR nie był istotny [32]. Z kolei w badaniu GUIDE wykazano, że masa ciała zarówno w przypadku grupy leczonej gliklasydem MR, jak i glimepirydem pozostała stabilna w trakcie trwania badania (+0,5 kg vs +0,6 kg) [34].

W badaniu obserwacyjnym EASYDia oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo gliklasydu MR w grupie ponad 7000 pacjentów z niewyrównaną cukrzycą typu 2 zmniejszenie masy ciała zaobserwowano wśród pacjentów z BMI 25–30 kg/m<sup>2</sup> (o 0,9 kg) oraz > 30 kg/m<sup>2</sup> (o 2,2 kg), natomiast w podgrupie z prawidłowym BMI pozostawała ona stabilna. Przyrost masy ciała wynosił ok 0,5 kg w ciągu 6 miesięcy [27].

### Wpływ na czynność nerek

W badaniu ADVANCE potwierdzono, że w grupie stosującej leczenie intensywne, oparte na gliklasydzie MR, ryzyko wystąpienia nowych przypadków albuminurii było niższe o 9%, albuminurii A3 o 30%, nefropatii – zarówno nowo rozpoznanej, jak



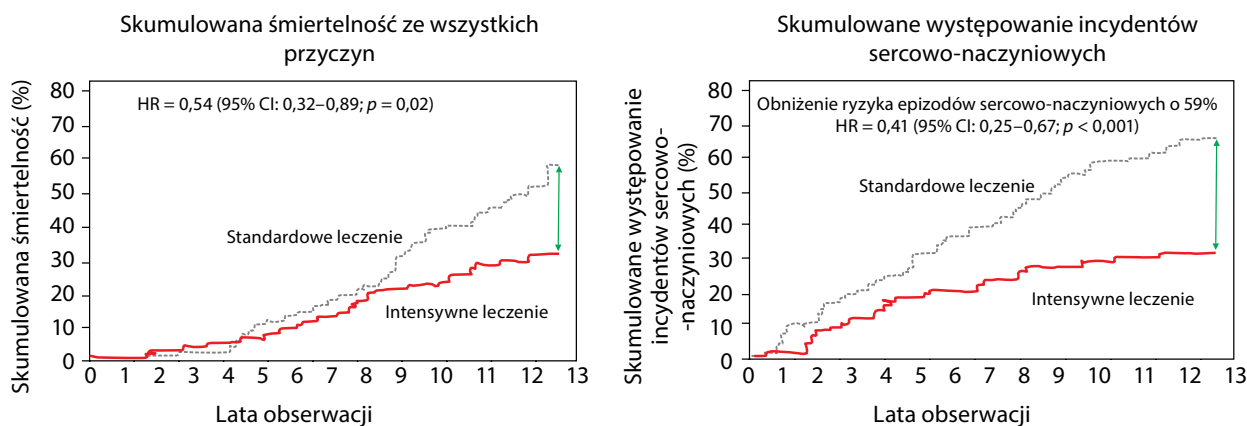
i nasilenia już występującej – o 21%, a schyłkowej niewydolności nerek o 65% [35, 36]. Ponadto u 62% pacjentów, u których albuminuria A2 występowała w momencie rozpoczęcia badania, odnotowano jej regresję o jedno stadium. Większość chorych pod koniec obserwacji osiągnęła normalizację wydalania albuminy z moczem. Pozytywny wpływ terapii z wykorzystaniem gliklazydu MR na funkcję nerek stwierdzono także w obserwacji odległej, w perspektywie 10 lat od rozpoczęcia leczenia [36].

Co istotne wobec postępującego pogorszenia funkcji nerek u pacjentów z cukrzycą typu 2, w przypadku wielu leków przeciwhiperqlikemicznych konieczne jest dostosowanie dawki do wartości stężenia kreatyniny i przesączania kłębuszkowego (GFR). Jest to ważne również w przypadku PSM, metabolizowanych do aktywnych produktów. Na skutek pogorszenia funkcji nerek może dojść do zaburzeń metabolizmu leku oraz jego wydalania, a w rezultacie do nasilenia działań niepożądanych, przed wszystkim hipoglikemii. Gliklazyd MR natomiast może być bezpiecznie stosowany u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadiach 1–3 (eGFR > 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) bez konieczności modyfikacji dawki [5, 18]. Na niskie ryzyko hipoglikemii oraz brak konieczności modyfikacji dawki u chorych z eGFR > 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> w przypadku gliklazydu i gliklazydu MR zwracają uwagę także rekomendacje *Primary Care Diabetes Europe* z 2022 r. Według zaleceń PTD gliklazyd MR ze względu na metabolizm w wątrobie jest preferowaną PSM u chorych z eGFR 30–60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### Ryzyko sercowo-naczyniowe

Potwierdzono bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe gliklazydu MR zarówno w porównaniu z innymi przedstawicielami PSM, jak i lekami z innych grup.

W licznych metaanalizach nie stwierdzono związku pomiędzy przyjmowaniem PSM nowej generacji a zwiększoną śmiertelnością ze wszystkich przyczyn, w tym przyczyn sercowo-naczyniowych [37–39]. W badaniu Monami i wsp. [40] wykazano większe ryzyko zgonu z przyczyn ogólnych i sercowo-naczyniowych w przypadku stosowania glibenklamidu. Metaanaliza przeprowadzona przez Simpsona i wsp. [41] również potwierdziła, że śmiertelność z przyczyn ogólnych i sercowo-naczyniowych była niższa w przypadku stosowania gliklazydu i glimepirydu niż glibenklamidu. Z kolei duńskie badanie STENO-2, w którym porównywano wieloczynnikową, intensywną interwencję u pacjentów z cukrzycą typu 2 z terapią konwencjonalną, wykazało, że w trakcie ok. 8-letniej obserwacji odnotowano znacząco mniej incydentów sercowo-naczyniowych w grupie leczonej intensywnie (24%) niż konwencjonalnie (44%) [42]. Mimo że badanie ukazuje zalety działania wielokierunkowego, nie pozwala jednak dokładnie stwierdzić, który z leków miał kluczowe znaczenie. W badaniu tym w grupie leczonej intensywnie lekami przeciwhiperqlikemicznymi z wyboru były metformina i gliklazyd [42, 43]. Po kolejnych 5,5 roku odnotowano istotne zmniejszenie śmiertelności w grupie pacjentów pierwotnie otrzymujących terapię wielokierunkową. Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych została obniżona o 57% (HR = 0,43; CI: 0,19–0,94), natomiast ryzyko epizodu sercowo-naczyniowego zmniejszyło się o 59% (HR = 0,41; CI: 0,25–0,67). Wyniki te oznaczają, że dzięki zastosowaniu u ośmiu chorych terapii wielokierunkowej można zapobiec zgonowi jednego chorego (ryc. 4). W analizie stanu klinicznego pacjentów po 21 latach obserwacji wykazano, że chorzy z grupy terapii wielokierunkowej żyją 7,8 roku dłużej aniżeli pacjenci leczeni konwencjonalnie.



**Rycina 4.** Porównanie wpływu terapii konwencjonalnej i intensywniej na skumulowaną częstość występowania wszystkich zdarzeń sercowo-naczyniowych w obserwacji wydłużonej badania STENO-2 (opracowano na podstawie [42])

Wyniki rejestru Schramma opublikowane w 2011 r., również przeprowadzonego w populacji duńskiej, wykazały, że o ile stosowanie innych PSM (glibenklamidu, glimepirydu, glipizydu i tolbutamidu) wiązało się z wyższą śmiertelnością w porównaniu z metforminą, to w przypadku terapii gliklazidem i repaglinidem nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do metforminy, zarówno u pacjentów z wywiadem zawału serca, jak i bez takiego wywiadu [44]. W badaniu ADVANCE wykazano zmniejszenie występowania powikłań mikronaczyniowych, głównie nerkowych, przy niezwiększonym – co istotne – ryzyku powikłań makronaczyniowych, także u chorych z wyjściowo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym [32, 35]. W 2019 r. opublikowano wyniki badania CAROLINA porównującego bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe inhibitorów DDP-4 (linagliptyna) oraz PSM II generacji (glimepiryd) u pacjentów z krótkim wywiadem cukrzycy typu 2 i czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego [45]. Badanie to nie wykazało wyższości żadnego z tych dwóch leków w aspekcie pierwszorzędowego punktu końcowego (3-punktowy MACE) (*non-inferiority*). W 2023 r. opublikowano wyniki badania na podstawie rejestru szkockiego, w którym potwierdzono bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe PSM vs inhibitory DPP-4 – dołączonych do metforminy [46].

### Gliklazyd w terapii wielolekowej

Dokonano także oceny skuteczności i bezpieczeństwa połączeń wielolekowych. Analiza 24 badań oceniających schematy dwulekowe – PSM w skojarzeniu z innymi lekami przeciwhiperlikemicznymi – wykazała, że terapie łączone obniżały glikemię skuteczniej niż placebo, a połączenie PSM z inhibitorami SGLT-2 oraz inhibitorami  $\alpha$ -glukozydazy nie wiązało się z wyższym ryzykiem hipoglikemii [47]. Skojarzenie PSM z inhibitorami SGLT-2 prowadziło do zmniejszenia masy ciała. Poważne działania niepożądane obserwowano z jednakową częstością w przypadku każdego z połączeń lekowych [47].

W badaniach mających na celu ocenę bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego (*cardiovascular outcome trial* – CVOT) inhibitorów SGLT-2 oraz agonistów receptora GLP-1 PSM stosowano u znacznego odsetka uczestników (tab. 1) [48–53].

### Miejsce gliklazynu MR w schematach leczenia

Wysoka skuteczność w obniżeniu HbA<sub>1c</sub> i niskie ryzyko hipoglikemii udowodnione w licznych badaniach klinicznych oraz w praktyce, a także niska cena i wysoka dostępność w warunkach polskich oraz łatwość kojarzenia z innymi lekami sprawiają, że gliklazyd MR jest nadal ważną opcją terapeutyczną, głównie w leczeniu skojarzonym cukrzycy typu 2 [54].

Gliklazyd MR to preparat dostępny w postaci tabletki o przedłużonym uwalnianiu, podawanej raz dziennie, co dodatkowo pozytywnie wpływa na *compliance*. Rozpoczynając leczenie farmakologiczne cukrzycy typu 2, należy rozważyć terapię metforminą, inhibitorem SGLT-2 lub agonistą receptora GLP-1 w zależności od profilu chorego. W przypadku ich nietolerancji lub przeciwwskazań można rozważyć alternatywne opcje terapeutyczne z zastosowaniem innych grup leków przeciwhiperlikemicznych, także PSM, w tym ich głównego reprezentanta – gliklazynu MR. W drugim rzucie, zgodnie z wytycznymi PTD, gliklazyd MR może być dołączony do metforminy w terapii pacjentów bez chorób sercowo-naczyniowych, jako alternatywa dla inhibitorów DPP-4, inhibitorów SGLT-2 czy agonistów receptora GLP-1, w celu osiągnięcia celu glikemicznego. U pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, chorobą sercowo-naczyniową, u których nie osiągnięto celu glikemicznego przy stosowaniu metforminy i drugiego leku o udowodnionych korzyściach kardiologicznych (agoniści receptora GLP-1/inhibitory SGLT-2), gliklazyd może stanowić lek trzeciego rzutu. Warto jednak zauważyć, że polskie kryteria refundacyjne dotyczące zastosowania w cukrzycy typu 2 inhibito-

**Tabela 1.** Odsetek pacjentów leczonych pochodnymi sulfonylomocznika (PSM) w wybranych badaniach CVOT [48–53]

| Badanie          | Lek            | Pierwsza publikacja | Pacjenci stosujący PSM (%) |
|------------------|----------------|---------------------|----------------------------|
| EMPA REG Outcome | empagliflozyna | 2015                | 40                         |
| CANVAS           | kanagliflozyna | 2017                | 44                         |
| DECLARE          | dapagliflozyna | 2019                | 40                         |
| LEADER           | liraglutyd     | 2016                | 50                         |
| CARMELINA        | linagliptyna   | 2019                | 39                         |
| EXAMINE          | alogliptyna    | 2013                | 46                         |

rów SGLT-2 i agonistów receptora GLP-1 wymagają m.in. udokumentowanego niepowodzenia leczenia z zastosowaniem dwóch preparatów przeciwhiper-glikemicznych. Z tego powodu także u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym można rozważyć terapię dwulekową, np. połączenie metforminy z gliklazidem MR, przed dołączeniem leków z innych grup. W przypadku niemożności osiągnięcia celu w zakresie zmniejszenia HbA<sub>1c</sub> przy stosowaniu terapii wielolekowej opartej na trzech preparatach można rozważyć intensyfikację leczenia i włączenie czwartego leku, np. gliklazidu MR, przed wdrożeniem insulinoterapii. Należy zachować ostrożność w przypadku intensyfikacji leczenia z zastosowaniem gliklazidu MR i insulinoterapii. W przypadku dołączenia do leczenia jedynie insuliny bazowej zgodnie z zalecaniami PTD powinno się zredukować dawkę PSM. W razie dalszej intensyfikacji insulinoterapii, dołączenia insuliny krótko działającej w schematach baza plus lub baza bolus albo preparatów dwufazowych/mieszanek insulinowych wskazane jest zaprzestanie leczenia gliklazidem MR. Nie istnieją przeciwwskazania do jednoczesnego stosowania PSM z lekami iniekcyjnymi z grupy agonistów GLP-1. W trakcie leczenia należy szczególnie monitorować pacjentów pod kątem występowania hipoglikemii [1].

Jak wielokrotnie podkreślano, gliklazyd wykazuje równie skuteczne działanie hipoglikemizujące jak inni przedstawiciele PSM, ale wywołuje znacznie

mniej powikłań, przede wszystkim takich jak hipoglikemia i przyrost masy ciała. Dlatego u pacjentów stosujących leki z tej grupy i wymagających modyfikacji leczenia z uwagi na wymienione powyżej działania niepożądane (głównie niedocukrzenia) należy rozważyć zamianę leku na gliklazyd MR. Należy to zrobić także u chorych, u których występują przeciwwskazania medyczne i/lub przeszkody ekonomiczne do wdrożenia alternatywnych terapii, a także ich nietolerancja [1] (ryc. 5).

### Szczególne grupy pacjentów

We współczesnej terapii duży nacisk kładzie się na indywidualizację leczenia i dostosowanie wyboru leków do profilu pacjenta. Warto pamiętać, że pewne grupy pacjentów odniosą szczególną korzyść ze stosowania gliklazidu MR i u nich warto rozważyć takie leczenie.

Gliklazyd MR jest lekiem, który można bezpiecznie stosować u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek. Jak wspomniano wcześniej, pozytywny wpływ leczenia przeciwhiper-glikemicznego opartego na stosowaniu gliklazidu na czynność nerek potwierdzono już w badaniu ADVANCE. Gliklazyd MR nie wymaga dostosowywania dawki do pogarszającej się wartości GFR. Specyficzną grupą pacjentów są osoby w podeszłym wieku, u których szczególnie istotnym parametrem jest bezpieczeństwo terapii i unikanie hipoglikemii. Gliklazyd cechuje się najniższym

|                      |  |                  |
|----------------------|--|------------------|
| Terapia dwulekowa    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• metformina</li> <li>• inhibitor SGLT-2</li> <li>• inhibitor DPP-4*</li> <li>• agonista receptora dla GLP-1*</li> <li>• pioglitazon</li> </ul>   | } + gliklazyd MR |
| Terapia trzylekowa   | stosowane dwa leki z poniższych klas: <ul style="list-style-type: none"> <li>• metformina</li> <li>• inhibitor SGLT-2</li> <li>• inhibitor DPP-4*</li> <li>• agonista receptora dla GLP-1*</li> <li>• pioglitazon</li> <li>• insulina bazowa</li> </ul>  | } + gliklazyd MR |
| Terapia czterolekowa | stosowane trzy leki z poniższych klas: <ul style="list-style-type: none"> <li>• metformina</li> <li>• inhibitor SGLT-2</li> <li>• inhibitor DPP-4*</li> <li>• agonista receptora dla GLP-1*</li> <li>• pioglitazon</li> <li>• insulina bazowa</li> </ul> | } + gliklazyd MR |

**Rycina 5.** Możliwości zastosowania gliklazidu MR w terapii skojarzonej jako opcja, gdy HbA<sub>1c</sub> jest powyżej celu terapeutycznego

\*Nie łączą się leków inkretynowych (inhibitorów DPP-4) z agonistami receptora dla GLP-1.



ryzykiem hipoglikemii wśród PSM, również u osób powyżej 65. roku życia [18].

O bezpieczeństwie stosowania gliklazydu MR stanowi również fakt, że (w odróżnieniu od glimepirydu) nie został wymieniony w kryteriach Beersa dotyczących potencjalnie niewłaściwych leków w populacji geriatrycznej [47].

Korzyści ze stosowania gliklazydu MR obserwowano także wśród muzułmanów postępujących w trakcie ramadanu. W tej grupie chorych potwierdzono rzadsze występowanie niedocukrzeń podczas postu w trakcie terapii gliklazydem MR niż innymi PSM. Było ono podobne jak w przypadku stosowania inhibitorów DPP-4 [18]. Gliklazyd MR stanowi także podstawę leczenia w innych typach cukrzycy, tj. cukrzycy monogenowej – cukrzycy MODY spowodowanej obecnością mutacji w genie *HNF1A* oraz noworodkowej spowodowanej mutacją w genie *KCNJ11* [1, 18].

Należy pamiętać, że w przypadku niektórych grup chorych gliklazyd MR jest przeciwwskazany. Należą do nich przede wszystkim pacjenci z cukrzycą typu 1 i osoby nieposiadające zachowanego własnego wydzielania insuliny, kobiety ciężarne i w trakcie karmienia piersią, a także chorzy w stanach ciężkich, np. z ostrym zespołem wieńcowym, w okresie okołoperacyjnym czy z ciężką niewydolnością wątroby i nerek. U pacjentów z cukrzycą typu 2 i rozpoznany ostrym zespołem wieńcowym lub w razie konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego w trybie pilnym lub natychmiastowym zaleca się odstawienie wszystkich doustnych leków hipoglikemizujących, w tym gliklazydu MR, i wyrównanie glikemii z zastosowaniem insulinoterapii w stałym wlewie dożylnym (insulina szybko działająca). W przypadku operacji planowych zaleca się uprzednie wyrównanie glikemii (utrzymywanie glikemii w okresie okołoperacyjnym w granicach 100–180 mg/dl), przerwanie stosowania leków doustnych 1–2 dni przed zabiegiem i u większości chorych zastosowanie insulinoterapii intensywnej. W dniu zabiegu stosuje się insulinę szybko działającą w stałym wlewie dożylnym. U chorych na cukrzycę typu 2, którzy przed zabiegiem stosowali z dobrym efektem glikemicznym leki nieinsulinowe (w tym PSM), można powrócić do ich stosowania wraz z rozpoczęciem normalnego żywienia pod warunkiem braku przeciwwskazań klinicznych. U pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym, jeżeli zapotrzebowanie dobowe na insulinę nie przekraczało 30 j., po zakończeniu hospitalizacji również możliwy jest powrót do poprzedniego leczenia do-

ustnego. W razie konieczności wykonania koronarografii należy zaprzestać stosowania metforminy 48 godzin przed badaniem [1].

## Podsumowanie

Gliklazyd jest lekiem o wysokiej skuteczności, obniżającym glikemię silniej niż wiele nowo wprowadzonych leków przeciwhiperglykemicznych. Charakteryzuje się przy tym wysokim bezpieczeństwem, także u osób starszych i pacjentów z powikłaniami cukrzycy, co potwierdzono w licznych wielośrodkowych badaniach klinicznych (np. ADVANCE, STENO). Gliklazyd jest najlepiej przebadanym przedstawicielem PSM. Jego stosowanie wiąże się z niewielkim ryzykiem hipoglikemii i równie niewielkim ryzykiem przyrostu masy ciała. Z uwagi na wieloletnie pozytywne doświadczenie kliniczne, dodatkowe działania plejotropowe, fakt, że może być on z powodzeniem wykorzystywany na każdym etapie terapii, a także na przystępną cenę i dostępność oraz zaufanie, jakim darzą go zarówno lekarze, jak i pacjenci, przy obecnie stale poszerzającym się wachlarzu leków przeciwhiperglykemicznych gliklazyd pozostaje ważnym elementem nowoczesnego leczenia cukrzycy typu 2.

## Oświadczenie

Artykuł przygotowano we współpracy z firmą Servier. Autorzy deklarują następujące konflikty interesów: Anna Tomaszuk-Kazberuk – wykłady, grant badawczy, członek grup doradczych Servier.

Artykuł został sfinansowany ze środków firmy Servier Polska.

## Piśmiennictwo

1. Araszkiwicz A, Bandurska-Stankiewicz E, Borys S i wsp. 2023 Guidelines on the management of patients with diabetes – a position of Diabetes Poland [Zalecenia Kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2023 – Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego]. *Curr Top Diabetes* 2023; 3: 1-133.
2. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR i wsp; on behalf of the American Diabetes Association. Standards of care in diabetes – 2023. *Diabetes Care* 2023; 46 (Suppl. 1): S19-S40.
3. Marx N, Federici M, Schütt K i wsp.; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J* 2023; ehad192.
4. World Health Organization. WHO model list of essential medicines – 22nd list, 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02>.
5. Chan SP, Colagiuri S. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and hypoglycemic safety of gliclazide versus other insulinotropic agents. *Diabetes Res Clin Pract* 2015; 110: 75-81.

6. Grzeszczak W. Znaczenie pochodnych sulfonilomocznika w terapii cukrzycy typu 2. Czy wszystkie leki z tej grupy w jednakowym stopniu wpływają na ryzyko zgonu z przyczyn ogólnych oraz ryzyko sercowo-naczyniowe? *Diabet Prakt* 2011; 12: 79-89.
7. Costello RA, Shivkumar S, Sulfonylureas A. *Sulfonylureas*. StatPearls Publishing 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513225/>.
8. Długaszek A. Gliklazyd – sprawdzona skuteczność i plejotropowe działanie w terapii cukrzycy typu 2. *Świat Med Farm* 2020; 11: 56-60.
9. Khunti K, Chatterjee S, Gerstein HC i wsp. Do sulphonylureas still have a place in clinical practice? *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 821-832.
10. Tomlinson B, Li YH, Chan P. Evaluating gliclazide for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Pharmacother* 2022; 23: 1869-1877.
11. Wolnik B. Gliklazyd MR 60 mg – skuteczność i poprawa współpracy z pacjentem z cukrzycą typu 2. *Diabet Klin* 2012; 1: 239-245.
12. Schernthaner G, Grimaldi A, Di Mario U i wsp. GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest* 2004; 34: 535-542.
13. Gregorio F, Ambrosi F, Cristallini S i wsp. Therapeutical concentrations of tolbutamide, glibenclamide, gliclazide and gliquidone at different glucose levels: in vitro effects on pancreatic A- and B-cell function. *Diabetes Res Clin Pract* 1992; 18: 197-206.
14. Brown N. Is it time to re-assess the role of gliclazide? Targeting insulin resistance in type 2 diabetes patients suboptimally controlled with insulin. *Postgrad Med J* 2006; 82: 471-475.
15. Cordiner RLM, Mari A, Tura A i wsp. The impact of low-dose gliclazide on the incretin effect and indices of beta-cell function. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106: 2036-2046.
16. Araújo AA, de Moraes HB, de Medeiros CACX i wsp. Gliclazide reduced oxidative stress, inflammation, and bone loss in an experimental periodontal disease model. *J Appl Oral Sci* 2019; 27: e20180211.
17. Chugh SN, Dhawan R, Kishore K i wsp. Glibenclamide vs gliclazide in reducing oxidative stress in patients of noninsulin dependent diabetes mellitus – a double blind randomized study. *J Assoc Physicians India* 2001; 49: 803-807.
18. Colagiuri S, Matthews D, Leiter LA i wsp. The place of gliclazide MR in the evolving type 2 diabetes landscape: a comparison with other sulfonylureas and newer oral antihyperglycemic agents. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 143: 1-14.
19. Mikov M, Đanić M, Pavlović N i wsp. Potential applications of gliclazide in treating type 1 diabetes mellitus: formulation with bile acids and probiotics. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2018; 43: 269-280.
20. Chen LL, Yu F, Zeng T i wsp. Effects of gliclazide on endothelial function in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Eur J Pharmacol* 2011; 659: 296-301.
21. Jennings PE. Vascular benefits of gliclazide beyond glycaemic control. *Metabolism* 2000; 49 (10 Suppl. 2): 17-20.
22. Szymańska-Garbacz EC, Czupryniak L. Czy wszystkie pochodne sulfonilomocznika są takie same? Dlaczego gliklazyd MR różni się od innych? *Świat Med Farm* 2021; 6: 44-48.
23. Szczeklik AG. *Interna Szczeklika* 2019. *Medycyna Praktyczna, Kraków* 2019; 1481-1526.
24. Araszkievicz A, Bandurska-Stankiewicz E, Budzyński A i wsp. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2019. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetol Prakt* 2019; 5: 1-100.
25. Hirst JA, Farmer AJ, Dyar A i wsp. Estimating the effect of sulfonylurea on HbA1c in diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2013; 56: 973-984.
26. Jia Y, Lao Y, Zhu H i wsp. Is metformin still the most efficacious first-line oral hypoglycaemic drug in treating type 2 diabetes? A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev* 2019; 20: 1-12.
27. Leiter LA, Shestakova MV, Satman I. Effectiveness of gliclazide MR 60 mg in the management of type 2 diabetes: analyses from the EASYDia trial. *Diabetol Metab Syndr* 2018; 10: 30.
28. Zaccardi F, Jacquot E, Cortese V i wsp. Comparative effectiveness of gliclazide modified release versus sitagliptin as second-line treatment after metformin monotherapy in patients with uncontrolled type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22: 2417-2426.
29. Sola D, Rossi L, Schianca GPC i wsp. Sulfonylureas and their use in clinical practice. *Arch Med Sci* 2015; 11: 840-848.
30. Sarkar A, Tiwari A, Bhasin PS i wsp. Pharmacological and Pharmaceutical profile of gliclazide: a review. *J Appl Pharm Sci* 2011; 9: 11-19.
31. van Dalem J, Brouwers MC, Stehouwer CD i wsp. 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; 354: i3625.
32. Heller SR. A summary of the ADVANCE Trial. *Diabetes Care* 2009; 32 (Suppl 2): S357-S361.
33. Schopman JE, Simon ACR, Hoefnagel SJM i wsp. The incidence of mild and severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus treated with sulfonylureas: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2014; 30: 11-22.
34. Mirzazada VA, Huseynova RA, Mustafayeva SA i wsp. Evaluation of type 2 diabetes treatment with gliclazide modified release in Azerbaijan (the EdiAzer study): results from a 16-week observational clinical study. *J Diabetol* 2020; 11: 175-182.
35. Knudsen ST, Cooper ME. Renal protection: What have we learnt from ADVANCE about kidney disease in type 2 diabetes? *Diabetes Obes Metab* 2020; 22 Suppl. 2: 12-18.
36. Wong MG, Perkovic V, Chalmers J i wsp. Long-term benefits of intensive glucose control for preventing end-stage kidney disease: ADVANCE-ON. *Diabetes Care* 2016; 39: 694-700.
37. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA i wsp. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 2427-2443.
38. Gerstein HC, Ratner RE, Cannon CP i wsp. Effect of rosiglitazone on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: the assessment on the prevention of progression by rosiglitazone on atherosclerosis in diabetes patients with cardiovascular history trial. *Circulation* 2010; 121: 1176-1187.
39. Mellbin LG, Malmberg K, Norhammar A i wsp. The impact of glucose lowering treatment on long-term prognosis in patients with type 2 diabetes and myocardial infarction: a report from the DIGAMI 2 trial. *Eur Heart J* 2008; 29: 166-176.

40. Monami M, Balzi D, Lamanna C i wsp. Are sulphonylureas all the same? A cohort study on cardiovascular and cancer-related mortality. *Diabetes Metab Res Rev* 2007; 23: 479-484.
41. Simpson SH, Lee J, Choi S i wsp. Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Diabet Endocrinol* 2015; 3: 43-51.
42. Oellgaard J, Gaede P, Rossing P i wsp. Reduced risk of heart failure with intensified multifactorial intervention in individuals with type 2 diabetes and microalbuminuria: 21 years of follow-up in the randomised STENO-2 study. *Diabetologia* 2018; 61: 1724-1733.
43. Gaede P, Vedel P, Larsen N i wsp. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383-393.
44. Schramm TK, Gislason GH, 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.
45. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE i wsp. Effect of linagliptin vs glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: the CAROLINA randomized clinical trial. *Jama* 2019; 322: 1155-1166.
46. Wang H, Cordiner RLM, Huang Y i wsp. Cardiovascular safety in type 2 diabetes with sulfonylureas as second-line drugs: a nationwide population-based comparative safety study. *Diabetes Care* 2023; 46: 967-977.
47. Qian D, Zhang T, Tan X i wsp. Comparison of antidiabetic drugs added to sulfonylurea monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a network meta-analysis. *PLoS One* 2018; 13: e0202563.
48. Zinman B, Lachin JM, Inzucchi SE. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117-2128.
49. Fernández-Balsells MM, Sojo-Vega L, Ricart-Engel W. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 2098.
50. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP i wsp. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2018; 380: 347-357.
51. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K i wsp. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2016; 375: 311-322.
52. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE i wsp. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 321: 69-79.
53. White WB, Cannon CP, Heller SR i wsp. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2013; 369: 1327-1335.
54. Seidu S, Cos X, Brunton S i wsp. 2022 update to the position statement by Primary Care Diabetes Europe: a disease state approach to the pharmacological management of type 2 diabetes in primary care. *Prim Care Diabetes* 2022; 16: 223-244.

**Adres do korespondencji:**

prof. dr hab. n. med. Krzysztof Strojek  
Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii  
i Schorzeń Metabolicznych  
Śląskie Centrum Chorób Serca  
ul. Marii Skłodowskiej-Curie 9  
41-800 Zabrze  
e-mail: kstrojek@sum.edu.pl